



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Informática

Programa de Doctorado en Tecnologías Informáticas

## **TESIS DOCTORAL**

**Sistema Inteligente de Ayuda a la Decisión  
para el diagnóstico temprano de la Meningitis**

**Viviane Maria Lélis Carvalho**

Directores de la Tesis

**Eduardo Guzmán de los Riscos**

**M<sup>a</sup> Victoria Belmonte Martínez**

Tutor:


**José Luis Pérez de la Cruz Molina**

Málaga, enero 2020



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Viviane Maria Lélis Carvalho

 <http://orcid.org/0000-0002-8128-6594>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña VIVIANE MARIA LÉLIS CARVALHO

Estudiante del programa de doctorado TECNOLOGÍAS INFORMÁTICAS de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: SISTEMA INTELIGENTE DE AYUDA A LA DECISIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA MENINGITIS

Realizada bajo la tutorización de JOSÉ LUIS PÉREZ DE LA CRUZ MOLINA y dirección de EDUARDO GUZMÁN DE LOS RISCOS Y MARÍA VICTORIA BELMONTE MARTÍNEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

### DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 27 de ENERO de 2020

Fdo.: VIVIANE MARIA LÉLIS CARVALHO





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

D. Eduardo Guzmán de los Riscos y D<sup>a</sup>. María Victoria Belmonte Martínez, profesores titulares del área de Lenguajes y Sistemas Informáticos del Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN QUE:

D<sup>a</sup>. Viviane Maria Lélis Carvalho, ha realizado en el Departamento de Lenguajes y Ciencias de la Computación de la Universidad de Málaga, bajo su dirección, el trabajo de investigación correspondiente a su Tesis Doctoral, titulada:

**SISTEMA INTELIGENTE DE AYUDA A LA DECISIÓN PARA EL  
DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE LA MENINGITIS**

Revisado el presente trabajo, estiman que puede ser presentado al tribunal que ha de juzgarlo, y autorizan la presentación de esta Tesis Doctoral en la Universidad de Málaga.

Málaga, 10 de diciembre de 2019

Fdo. D. Eduardo Guzmán de los Riscos  
Profesor Titular de Universidad  
Área de Lenguajes y Sistemas Informáticos

Fdo. D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Victoria Belmonte Martínez  
Profesora Titular de Universidad  
Área de Lenguajes y Sistemas Informáticos



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Dedicatoria

Para Valter, Daniel y mi madre.  
Para mis alumnos.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# Agradecimientos

A mis profesores directores de la tesis, María Victoria Belmonte y Eduardo Guzmán, por la oportunidad que me han dado, desde el Máster, por toda dedicación, disponibilidad, orientación oportuna y paciencia. Siempre los tendré como ejemplo.

Al profesor José Luis Pérez De la Cruz Molina, por atendernos siempre que solicitamos su valiosa orientación.

A Rafael Flores también por su amabilidad y disponibilidad en ayudar muchas y muchas veces.

A las médicas Dra. Maria Rita Donalísio y Sarah Oliveira, por su colaboración con este trabajo.

Al IFBA y a mis compañeros de trabajo que posibilitaron mi permanencia en España, en especial a Durval Souza, por su cooperación.

A Maribel y Maica, por sus amistades sin pedir nada a cambio, en el tiempo en que viví con mi familia en España.

A mi familia, Valter, Daniel y mi madre Dña. Teca, porque han estado siempre conmigo, soportándome todo el tiempo, en amor.

A Dios, en la persona de Su hijo Jesucristo, "*en quien están escondidos todos los tesoros de la sabiduría y del conocimiento*" (Cl 2:3). Sin Él, yo nada puedo hacer.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# Lista de Acrónimos

|            |   |
|------------|---|
| AA         | Aprendizaje Automático                  |
| AD         | Árboles de Decisión                     |
| ADTree     | <i>Alternating Decision Tree</i>        |
| AGI        | <i>Artificial General Intelligence</i>  |
| ASI        | <i>Artificial Superintelligence</i>     |
| CIEF       | Contrainmunolectroforesis               |
| DB1        | <i>Database 1</i>                       |
| DB2        | <i>Database 2</i>                       |
| DB3        | <i>Database 3</i>                       |
| <i>DIS</i> | <i>Diretoria de Informação de Saúde</i> |
| DM1        | <i>Decision Model 1</i>                 |
| DM2        | <i>Decision Model 2</i>                 |
| DM3        | <i>Decision Model 3</i>                 |
| EM         | Enfermedad Meningocócica                |
| FII        | Formulario Individual de Investigación  |
| GES        | Guía de Vigilancia Epidemiológica       |
| GPC        | Guías de Prácticas Clínicas             |
| HIS        | <i>Hospital Information System</i>      |
| IA         | Inteligencia Artificial                 |
| ID3        | <i>Iterative Dichotomiser 3</i>         |
| LCR        | Líquido Cefalorraquídeo                 |

|       |  |
|-------|--|
| MA    | Meningitis Aséptica                                    |
| MB    | Meningitis Bacteriana                                  |
| MBA   | Modelado Basado en Agentes                             |
| MD    | <i>Meningococcal Disease</i>                           |
| ML    | <i>Machine Learning</i>                                |
| MS    | Modo de simulación                                     |
| OMS   | Organización Mundial de Salud                          |
| PCR   | Reacción en Cadena de la Polimerasa                    |
| RF    | <i>Random Forest</i>                                   |
| RL    | <i>Reinforcement Learning</i>                          |
| SCAD  | Sistema Clínico de Ayuda a la Decisión                 |
| SESAB | <i>Secretaria de Saúde de Bahia</i>                    |
| SINAN | <i>Sistema de Informação de Agravos de Notificação</i> |
| SMA   | Sistema Multiagente                                    |
| MSBA  | Modelado y Simulación basada en Agentes                |
| SUS   | <i>Sistema Único de Saúde</i>                          |
| UBS   | Unidad Básica de Salud                                 |
| US    | Unidad de Salud  |
| WEKA  | <i>Waikato Environment for Knowledge Analysis</i>      |
| XAI   | <i>Explainable Artificial Intelligence</i>             |

# Lista de Tablas

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Tabla 1.1.</b>  | Principales agentes etiológicos de la meningitis (Brasil, 2009).                      | 14  |
| <b>Tabla 3.1.</b>  | SCAD basados en tecnologías de Agentes.   | 59  |
| <b>Tabla 3.2.</b>  | SCAD basados en MSBA.   | 62  |
| <b>Tabla 3.3.</b>  | SCAD que usan modelos predictivos para diagnóstico de enfermedades.                   | 66  |
| <b>Tabla 5.1.</b>  | Proporción de casos confirmados, descartados y sin clasificación en la base de datos. | 84  |
| <b>Tabla 5.2.</b>  | Atributos seleccionados de la base de datos de meningitis de SINAN.                   | 85  |
| <b>Tabla 5.3.</b>  | Incidencia de los agentes etiológicos entre los casos confirmados.                    | 86  |
| <b>Tabla 5.4.</b>  | Agrupación de los tipos de meningitis y su incidencia en la base de datos.            | 87  |
| <b>Tabla 5.5.</b>  | Base de datos original y registros restantes una vez realizado el pre-procesamiento.  | 92  |
| <b>Tabla 5.6.</b>  | Matriz de Confusión.  | 94  |
| <b>Tabla 5.7.</b>  | Indicadores de calidad de los modelos de decisión.                                    | 94  |
| <b>Tabla 5.8.</b>  | Resultados de rendimiento de los algoritmos de clasificación para DM1.                | 98  |
| <b>Tabla 5.9.</b>  | Matriz de Confusión de DM1 con validación cruzada de 10 iteraciones.                  | 99  |
| <b>Tabla 5.10.</b> | Agrupación de los tipos de meningitis en dos categorías para generar DM2.             | 99  |
| <b>Tabla 5.11.</b> | Resultados de rendimiento de los algoritmos de clasificación para DM2.                | 100 |
| <b>Tabla 5.12.</b> | Matriz de Confusión de DM2, con validación cruzada de 10 iteraciones.                 | 102 |
| <b>Tabla 5.13.</b> | Características del LCR para indicar la etiología de la meningitis (GVE).             | 102 |

|                    |  |     |
|--------------------|--|-----|
| <b>Tabla 5.14.</b> | Matriz de Confusión para el diagnóstico de Meningitis Bacteriana (DM3).                        | 106 |
| <b>Tabla 5.15.</b> | Matriz de Confusión para el diagnóstico de Meningitis Aséptica (DM3).                          | 106 |
| <b>Tabla 5.16.</b> | Resumen de los indicadores de rendimiento de los tres modelos de decisión DM1, DM2 y DM3.      | 106 |
| <b>Tabla 5.17.</b> | Ejemplo de combinación de síntomas y su porcentaje para las dos clasificaciones de meningitis. | 110 |
| <b>Tabla 5.18.</b> | Categorización de los atributos del LCR.   | 110 |
| <b>Tabla 5.19.</b> | Ejemplo de combinación de atributos del LCR y su porcentual para los dos tipos de meningitis.  | 111 |
| <b>Tabla 6.1.</b>  | Composición de las bases de datos usadas para la evaluación.                                   | 115 |
| <b>Tabla 6.2</b>   | Matriz de confusión para el diagnóstico de meningitis en el MS.                                | 118 |
| <b>Tabla 6.3.</b>  | Resultados del SCAD para el diagnóstico de meningitis en MS.                                   | 118 |
| <b>Tabla 6.4</b>   | Matriz de confusión inicial para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en MS.          | 119 |
| <b>Tabla 6.5</b>   | Matriz de confusión final para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en MS.            | 119 |
| <b>Tabla 6.6.</b>  | Resultados del SCAD en el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en el MS.                 | 119 |
| <b>Tabla 6.7</b>   | Matriz de confusión para diagnóstico de MB y MA en MS.   | 120 |
| <b>Tabla 6.8.</b>  | Resultados del SCAD en el diagnóstico de MB y MA en el MS.                                     | 120 |
| <b>Tabla 6.9.</b>  | Indicadores del diagnóstico realizado por el SCAD en cada etapa de la simulación.              | 121 |

# Lista de Figuras

|                     |   |    |
|---------------------|---|----|
| <b>Figura 1.1.</b>  | Demografía de la meningitis meningocócica.  | 16 |
| <b>Figura 1.2.</b>  | Unidades de Salud del SUS en zonas rural o aisladas de Brasil.  | 18 |
| <b>Figura 1.3.</b>  | Etapas del Proceso de diagnóstico y gestión de la meningitis en Brasil.   | 19 |
| <b>Figura 2.1.</b>  | Conceptos clave relacionados con XAI.   | 28 |
| <b>Figura 2.2.</b>  | Clasificación de los modelos de AA.   | 31 |
| <b>Figura 2.3.</b>  | Aprendizaje Automático Supervisado.   | 32 |
| <b>Figura 2.4.</b>  | Árbol de Decisión.  | 36 |
| <b>Figura 2.5.</b>  | Algoritmo general para construir árboles de decisión.   | 39 |
| <b>Figura 2.6.</b>  | Un modelo ADTree.   | 41 |
| <b>Figura 2.7.</b>  | Regla básica del algoritmo ADTree.  | 42 |
| <b>Figura 2.8.</b>  | Técnica de <i>bagging</i> .   | 46 |
| <b>Figura 2.9.</b>  | Algoritmo de RF con <i>bagging</i> .  | 47 |
| <b>Figura 2.10.</b> | Características de un agente.   | 48 |
| <b>Figura 2.11.</b> | Tipología de Agentes de Software.   | 49 |
| <b>Figura 2.12.</b> | Etapas de la Simulación.  | 51 |
| <b>Figura 3.1.</b>  | Ejes de caracterización de los SCAD.  | 57 |
| <b>Figura 3.2.</b>  | Organización de los SCAD.   | 58 |
| <b>Figura 4.1.</b>  | Funcionalidades del SCAD en el diagnóstico de la meningitis.  | 72 |
| <b>Figura 4.2.</b>  | Arquitectura general del SCAD.  | 74 |
| <b>Figura 4.3.</b>  | Plataforma de múltiples agentes del sistema.  | 75 |
| <b>Figura 4.4.</b>  | Diagrama de flujo del comportamiento del SCAD.  | 77 |
| <b>Figura 4.5.</b>  | Interfaz del SCAD.  | 80 |
| <b>Figura 5.1.</b>  | Clasificación de selección de atributos (correlación, ganancia de información y criterios de mitigación) para el diagnóstico de | 89 |

meningitis, DM1.

|                    |   |     |
|--------------------|---|-----|
| <b>Figura 5.2.</b> | Clasificación de selección de atributos (criterio de una regla) para el diagnóstico de meningitis, DM1.   | 89  |
| <b>Figura 5.3.</b> | Clasificación de selección de atributos (correlación, ganancia de información y criterios de mitigación) para el diagnóstico de Enfermedad Meningocócica, DM2.  | 90  |
| <b>Figura 5.4.</b> | Clasificación de selección de atributos (criterio de una regla) para el diagnóstico de Meningocócica, DM2.  | 90  |
| <b>Figura 5.5.</b> | Características de los Modelos de Decisión.   | 93  |
| <b>Figura 5.6.</b> | Árbol de decisión ADTree para el diagnóstico de meningitis (DM1).   | 98  |
| <b>Figura 5.7.</b> | Árbol de decisión correspondiente al clasificador J48 para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica (DM2).   | 101 |
| <b>Figura 5.8.</b> | Modelo de decisión etiológica para meningitis bacteriana (DM3).   | 104 |
| <b>Figura 5.9.</b> | Modelo de decisión etiológica para meningitis aséptica (DM3).   | 105 |
| <b>Figura 6.1.</b> | Diagrama de flujo de la construcción y evaluación del SCAD.   | 113 |
| <b>Figura 6.2</b>  | Funcionalidades del SCAD en MS.   | 115 |
| <b>Figura 6.3.</b> | <i>Dashboard</i> del SCAD en Modo Simulación.   | 117 |
| <b>Figura 6.4.</b> | Comparación de los indicadores de rendimiento de los modelos de decisión. <i>Izquierda:</i> entrenamiento, con validación cruzada de 10 iteraciones. <i>Derecha:</i> evaluación en modo simulador del SCAD. | 122 |
| <b>Figura 6.5.</b> | Comparación de pares: validación de los modelos de decisión a través de la validación del modelo cruzado (azul) versus la evaluación realizada con el CDSS (rojo).  | 123 |



# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>DEDICATORIA</b>   | <b>1</b>  |
| <b>AGRADECIMIENTOS</b>   | <b>3</b>  |
| <b>LISTA DE ACRÓNIMOS</b>  | <b>5</b>  |
| <b>LISTA DE TABLAS</b>   | <b>7</b>  |
| <b>LISTA DE FIGURAS</b>  | <b>9</b>  |
| <b>ÍNDICE</b>  | <b>11</b> |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>  | <b>13</b> |
| 1.1 MOTIVACIÓN   | 13        |
| 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA   | 17        |
| 1.2.1 <i>Diagnóstico y gestión de la meningitis en Brasil</i>                      | 17        |
| 1.2.2 <i>La Base de Datos de Meningitis</i>  | 21        |
| 1.2.3 <i>Soluciones tecnológicas en el ámbito de la salud</i>                      | 21        |
| 1.3 OBJETIVOS  | 23        |
| 1.4 ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA   | 25        |
| <b>ANTECEDENTES</b>  | <b>27</b> |
| 2.1 APRENDIZAJE AUTOMÁTICO   | 28        |
| 2.1.1 <i>Aprendizaje Automático Supervisado</i>                                    | 31        |
| 2.2.1 <i>Modelos predictivos basados en Árboles de Decisión</i>                    | 34        |
| 2.3 SISTEMAS MULTIAGENTE   | 47        |
| 2.4 SIMULACIÓN Y MODELADO BASADOS EN AGENTES                                       | 50        |
| 2.5. HERRAMIENTAS DE MSBA  | 51        |
| <b>TRABAJOS RELACIONADOS</b>   | <b>55</b> |
| 3.1 SISTEMAS CLÍNICOS DE AYUDA A LA DECISIÓN (SCAD)                                | 55        |
| 3.2 SCAD BASADOS EN AGENTES  | 58        |
| 3.3 SCAD PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES                                       | 63        |
| 3.4 SCAD EN MENINGITIS   | 68        |
| <b>SISTEMA CLÍNICO DE AYUDA A LA DECISIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA MENINGITIS</b> | <b>71</b> |
| 4.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA ARQUITECTURA BASADA EN AGENTES                       | 73        |
| 4.2 PLATAFORMA MULTIAGENTE   | 74        |
| 4.3 FUNCIONAMIENTO DEL SCAD  | 78        |
| 4.4 <i>DASHBOARD</i> DEL SCAD  | 79        |
| <b>MODELOS DE DECISIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA MENINGITIS</b>                    | <b>83</b> |
| 5.1 EL CONJUNTO DE DATOS DE ENTRADA  | 83        |
| 5.2 INGENIERÍA DE ATRIBUTOS Y PREPARACIÓN DE LOS DATOS                             | 87        |
| 5.2.1 <i>Selección de atributos</i>  | 87        |
| 5.2.2 <i>Pre-procesamiento de los datos</i>  | 91        |

|   |            |
|---|------------|
| 5.3 CONSTRUCCIÓN DE LOS MODELOS DE DECISIÓN .....                 | 93         |
| 5.3.1 Indicadores de calidad y método de validación .....         | 93         |
| 5.3.2 Modelo de Decisión de Clasificación (DM1) .....             | 96         |
| 5.3.3 Modelo de Decisión de Enfermedad Meningocócica (DM2) .....  | 99         |
| 5.3.4. Modelo de Decisión de Identificación Etiológica (DM3)..... | 102        |
| 5.4 DISCUSIÓN .....   | 106        |
| 5.4.1 Explicabilidad de los modelos.....                          | 108        |
| <b>EVALUACIÓN DEL SCAD.....</b>                                   | <b>111</b> |
| 6.1 FUNCIONAMIENTO DEL SCAD COMO HERRAMIENTA DE SIMULACIÓN.....   | 113        |
| 6.2 DASHBOARD DEL SCAD EN MODO SIMULACIÓN .....                   | 114        |
| 6.3 RESULTADOS DE EVALUACIÓN DEL SCAD .....                       | 115        |
| 6.3.1. Diagnóstico de Meningitis.....                             | 115        |
| 6.3.2 Diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica.....             | 116        |
| 6.3.3 Diagnóstico Etiológico .....                                | 118        |
| 6.4 DISCUSIÓN .....   | 119        |
| <b>CONCLUSIONES .....</b>   | <b>123</b> |
| 7.1 CONCLUSIONES GENERALES .....                                  | 123        |
| 7.2 APORTACIONES DE LA TESIS .....                                | 125        |
| 7.3 LIMITACIONES DEL TRABAJO.....                                 | 126        |
| 7.4 TRABAJO FUTUROS .....   | 127        |
| <b>RESUMEN.....</b>   | <b>129</b> |
| A.1 MOTIVACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                 | 129        |
| A.2 OBJETIVOS PRINCIPALES .....                                   | 130        |
| A.3 LA BASE DE DATOS DE MENINGITIS.....                           | 131        |
| A.4 ARQUITECTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL SCAD.....                   | 133        |
| A.5 LOS MODELOS DE DECISIÓN .....                                 | 134        |
| A.6 EVALUACIÓN DEL SCAD .....                                     | 137        |
| A.7 DISCUSIÓN .....   | 138        |
| A.8 APORTACIONES .....  | 140        |
| <b>DICCIONARIO DE DATOS.....</b>                                  | <b>141</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>   | <b>155</b> |

# 1

## Introducción

### 1.1 Motivación

La meningitis es una inflamación de las meninges y del espacio subaracnoideo. Las meninges son las tres membranas: duramadre, aracnoides y piamadre, que recubren el encéfalo y la médula espinal. El espacio subaracnoideo está situado entre la capa intermedia (aracnoides) y la capa interna (piamadre) de las meninges. Este espacio contiene el Líquido Cefalorraquídeo (LCR), un líquido incoloro que fluye a través de las meninges, llena los espacios internos del encéfalo y actúa como amortiguador del mismo y de la médula espinal.

Esta enfermedad puede ser causada por una serie de agentes infecciosos, lo que incluye bacterias, virus, parásitos y hongos, y por agentes no infecciosos como, por ejemplo, un traumatismo. En general, la condición clínica de la meningitis se caracteriza por síntomas como fiebre, dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, rigidez del cuello, cansancio y confusión, señales de irritación meníngea (señales de Kernig y Brudzinski), acompañados por cambios en el LCR. Los casos más graves de esta enfermedad pueden llevar incluso al coma. La Tabla 1.1 muestra los principales agentes etiológicos causantes de la meningitis.

La meningitis viral, también llamada Meningitis Aséptica (MA), tiene una ocurrencia universal y el potencial de ocasionar epidemias, principalmente relacionadas con los enterovirus. Este tipo de meningitis, relativamente leve, se cura en una o dos semanas sin ningún tratamiento específico y no suele tener complicaciones, excepto si el paciente es portador de alguna inmunodeficiencia. Habitualmente el paciente presenta un buen estado general y signos de irritación meníngea. Los casos de enterovirus suele presentar síntomas inespecíficos tales

como, manifestaciones gastrointestinales (vómitos, anorexia y diarrea), respiratorias (tos, faringitis), mialgia y erupción cutánea (Brasil, 2009).

**Tabla 1.1.** Principales agentes etiológicos de la meningitis (Brasil, 2009).

| Bacterias                         | Virus                                     | Otros   |
|-----------------------------------|---|---|
| <i>Neisseria meningitides</i>     | Virus ARN                                 | <b>Hongos</b>                                   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | • Enterovirus                             | • <i>Cryptococcus neoformans</i>                |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | • Arbovirus                               | • <i>Candida albicans</i>                       |
| <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> | • Virus del sarampión                     | • <i>C. tropicalis</i>                          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | • Virus de las paperas                    | <b>Protozoos</b>                                |
| <i>Pseudomona aeruginosa</i>      | • Arenavirus: coriomeningitis linfocítica | • <i>Toxoplasma gondii</i>                      |
| <i>Escherichia coli</i>           | • VIH 1                                   | • <i>Trypanosoma cruzi</i>                      |
| <i>Klebsiella sp</i>              | Virus de ADN                              | • <i>Plasmodium sp.</i>                         |
| <i>Enterobacter sp</i>            | • Adenovirus                              | <b>Helminths</b>                                |
| <i>Salmonella sp</i>              | • Virus del herpes                        | • Infección larval de <i>Taenia solium</i>      |
| <i>Proteus sp</i>                 | • Varicela Zoster                         | • <i>Cysticercus cellulosae</i> (Cisticercosis) |
| <i>Listeria monocytogenes</i>     | • Epstein Barr                            |   |
| <i>Leptospira sp</i>              | • Citomegalovirus                         |   |

Sin embargo, la Meningitis Bacteriana (MB) es mucho más grave y puede causar daño cerebral, pérdida de audición o aprendizaje y, en casos más graves, incluso el fallecimiento del paciente. Existen diferentes bacterias que causan la MB, pero la *Neisseria meningitides* (meningococo) es la causa más común. Esta bacteria puede causar la Enfermedad Meningocócica (EM), una afección muy grave ya que, además de las meninges, puede afectar al torrente sanguíneo causando septicemia. Este tipo de meningitis tiene un potencial epidémico significativo y principalmente afecta a niños, adolescentes y adultos jóvenes, aunque también es importante entre adultos. Su transmisión se produce al toser o estornudar a través de la descarga del tracto respiratorio. Además, suele tener un inicio súbito y una evolución rápida a un estado grave (menos de 24 horas), con desenlace fatal en el 50% de los casos no tratados. El tratamiento antibiótico temprano es la medida más importante para salvar vidas y reducir complicaciones (Brasil, 2009; WHO, 2018).

Varias Guías de Prácticas Clínicas (GPC) internacionales y boletines locales emitidos por autoridades a cargo de los servicios de salud pública, describen recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la meningitis. Todas ellas advierten que todas las formas de meningitis bacteriana requieren atención médica inmediata y que demoras en el inicio de una terapia adecuada aumenta los riesgos de morbilidad y mortalidad. Según Koster-Rasmussen et al. (2008), la tasa de mortalidad para pacientes con meningitis bacteriana aguda aumenta en

aproximadamente un 30% por cada hora que se retrasa el tratamiento correcto. El enfoque inicial del tratamiento para el paciente sospechoso de tener meningitis bacteriana aguda depende del reconocimiento temprano de la meningitis, esto es, de una evaluación diagnóstica rápida e incluye terapia antimicrobiana y adyuvante urgente (Tunkel et al., 2004; Chaudhuri et al., 2008; Brasil, 2009).

El diagnóstico inicial de la MB puede establecerse a partir de la exploración física y teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, esto es, la existencia de una epidemia en la región. A continuación, dicho diagnóstico ha de ser respaldado por el cultivo positivo de la sangre o del LCR y otras pruebas tales como: citoquímica del LCR, coloración de Gram, aglutinación en látex, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), contrainmunolectroforesis (CIEF) y otros (Brasil, 2009). También se recomienda una tomografía computarizada de la cabeza (Tunkel et al., 2004; Chaudhuri et al., 2008).

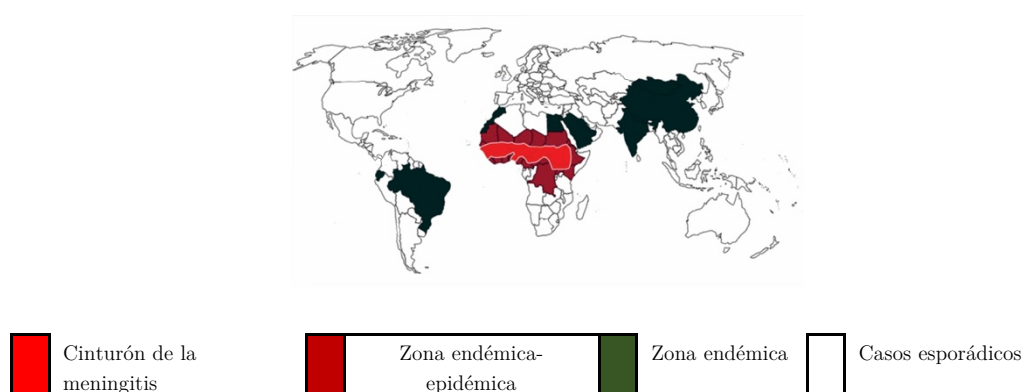
Sin embargo, el cultivo del LCR es considerada la prueba más fiable para determinar el tipo de meningitis. Dicha identificación es importante con el fin de poder seleccionar los antibióticos más efectivos cuando se trata de meningitis bacteriana, así como para definir las medidas de control de epidemias con vacunas específicas. Por eso, a menos que haya contraindicaciones por razones de seguridad clínica, se recomienda la punción lumbar para el posterior cultivo del LCR. La punción es un procedimiento invasivo, realizado con una aguja y casi siempre con anestesia local, lo que requiere precauciones semejantes a las de un acto quirúrgico. Por tanto, debe ser realizado exclusivamente por un médico especializado y en un centro dotado con las condiciones mínimas para tal procedimiento (Brasil, 2009).

Una vez que se ha realizado el diagnóstico de la meningitis bacteriana, debe iniciarse el tratamiento con antibióticos. Si hay un retraso en la punción lumbar o si ésta está contraindicada por criterios médicos, debe iniciarse una terapia empírica. Es más, en los tipos de meningitis particularmente severos y con alto potencial epidémico, tal como la EM, el inicio del tratamiento debe ser inmediato una vez se identifique un caso sospechoso y no se puede, por tanto, esperar a los resultados de las pruebas, lo que demuestra la importancia de un diagnóstico precoz de esta patología (Tunkel et al., 2004; Chaudhuri et al., 2008; Brasil, 2009).

En relación a la distribución demográfica de los casos de meningitis, estos pueden encontrarse a lo largo de todo el mundo y la ocurrencia de epidemias viene influenciada por factores tales como el agente infeccioso causante, características sociales y económicas de la población y el medio ambiente o la climatología. En general, la estacionalidad de esta enfermedad se caracteriza por el predominio de la MB en invierno y viral o aséptica, MA, en verano (Brasil, 2009). La MB,

especialmente la EM, representa un gran desafío para la salud pública, debido a su importante morbilidad, mortalidad, secuelas y potencial para causar epidemias. Esta situación es especialmente dramática en países y regiones menos desarrolladas, donde la falta de recursos a menudo conduce a retrasos en la realización inmediata de las pruebas de laboratorio, lo que impide un diagnóstico a tiempo.

En los países occidentales, la MB no es muy común, ocurre anualmente en una tasa de aproximadamente 3 personas por cada 100.000. En Brasil, esta tasa es más alta: 45,8 por cada 100.000 individuos y la tasa de mortalidad en casos de la EM alcanza el 20%, incluso con un diagnóstico y tratamiento adecuados. Sin embargo, en el África subsahariana (26 países desde Senegal en el oeste hasta Etiopía en el Este), una zona que está especialmente mal asistida en recursos sanitarios, las tasas son 100-800 casos por cada 100.000 individuos, pudiendo llegar a 30.000 casos cada año. Este hecho ha llevado a que esta zona sea comúnmente denominada "cinturón de la meningitis" (WHO, 2015). La Figura 1.1, muestra la distribución geográfica de la EM: en rojo, la zona de mayor riesgo epidémico (el denominado cinturón); en carmesí, zona endémica-epidémica; en verde oscuro la zona endémica, donde los casos pueden ocurrir durante todo el año; en blanco, regiones con sólo casos esporádicos.



**Figura 1.1.** Demografía de la meningitis meningocócica<sup>1</sup>.

Por otro lado, el diagnóstico etiológico de la enfermedad permite una descripción más específica en relación a la epidemiología de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas, dando mayor precisión a la indicación de las vacunas y la evaluación de su efectividad (Donalisio et al., 2004). Las vacunas específicas son la forma principal y más indicada para la prevención de epidemias, a través de la inmunización rutinaria o mediante una vacunación reactiva inmediata en respuesta a brotes (WHO, 2018).

<sup>1</sup> Fuente: <http://clinicadelviajero.com.mx/2015/04/08/meningococo-acyw/>

En 2017, atendiendo a una llamada de diferentes representantes de la comunidad internacional, la Organización Mundial de Salud (OMS) empezó a establecer un programa de acciones coordinadas para el control de la meningitis en todo el mundo hasta el año 2030 (AEM, 2019; MRF, 2019; WHO, 2017). El programa pretende sensibilizar a los países para que prioricen políticas de impacto sobre la meningitis, con el objetivo eliminar epidemias, reducir el número de casos y de muertes prevenibles mediante vacunas, así como de reducir las secuelas con discapacidad. Para ello, los esfuerzos están concentrados en aspectos tales como:

- Participación de la sociedad civil y comunidades.
- Prevención a través de fuertes programas de inmunización.
- Detección y control de epidemias a través de la vigilancia epidemiológica.
- Incremento del acceso global al diagnóstico y tratamiento adecuados para los pacientes.
- Preservación de la calidad de vida de las personas afectadas, mediante la prevención y el tratamiento de secuelas.

## 1.2 Planteamiento del problema

### 1.2.1 Diagnóstico y gestión de la meningitis en Brasil

Aunque la meningitis tiene una distribución mundial, es importante destacar que en el desarrollo de este trabajo fue considerada, principalmente, la realidad de la salud pública brasileña para enfrentarse a este problema. En Brasil, la Guía de Vigilancia Epidemiológica (GVE) (Brasil, 2009), describe las recomendaciones y procedimientos que deben adoptarse para el diagnóstico y la gestión de la meningitis, tanto en unidades de salud públicas como privadas. Por esta razón, y aunque diversas GPC internacionales y otras referencias importantes fueron estudiadas (Tunkel et al., 2004; Chaudhuri et al., 2008; Brasil, 2005; Glimaker et al., 2013; Koster-Rasmussen et al., 2008; Mejía y Ramelli, 2006; Gnutzmann et al., 2016), la GVE ha sido la principal fuente de orientaciones en la que se ha basado este trabajo.

Brasil es un país en desarrollo y con dimensiones continentales y, por lo tanto, con grandes diferencias regionales, tanto en su geografía física como en sus aspectos económicos y sociales. Esta característica se refleja en su servicio público de salud. El brasileño SUS (*Sistema Único de Saúde*) es uno de los mayores en el mundo. Fue creado en 1988 por la Constitución Federal, para ser el sistema de salud de más de 190 millones de brasileños. Éste tiene un carácter ético-moral que aboga por



la salud como derecho de todo ciudadano (Matumoto et al., 2001). La propuesta del SUS es ofrecer desde la simple atención ambulatoria hasta el trasplante de órganos vitales, asegurando el acceso pleno, universal y gratuito para toda la población, aunque la realidad es que no siempre ofrece de una forma satisfactoria todos los servicios sanitarios. Además de ofrecer consultas, pruebas y hospitalizaciones, el sistema también promueve campañas de vacunación y prevención y los servicios vigilancia de la salud, como la supervisión de alimentos y medicamentos, y el control de enfermedades epidémicas. Su red de servicio consta de unidades propias y también privadas, bajo acuerdo, en todo el territorio brasileño. SUS es un sistema descentralizado y transfiere la responsabilidad de administrar sus servicios a los estados y municipios (Lélis, 2013).

Debido a esta descentralización, la gama de servicios ofrecidos y las diferencias regionales, en Brasil hay Unidades de Salud (US) con diferentes características a las que un paciente puede acudir cuando necesita ser atendido. Como se muestra en la Figura 1.2, estas pueden ser desde pequeños Puestos de Salud (PS) o Unidades Básicas de Salud (UBS) del barrio o de la zona rural donde reside, hasta Hospitales de referencia y Unidades de Atención Urgente (UAU). Las UBS fluviales, por ejemplo, existen para atender a la población que vive en regiones aisladas o de difícil acceso del interior de la Amazonia y Pantanal (El Kadri, et al.,2019). Sin embargo, cuando es necesario, los profesionales que actúan en zonas más aisladas tienen la responsabilidad de trasladar a los pacientes a US con recursos médicos más adecuados.



**Figura 1.2.** Unidades de Salud del SUS en zonas rural o aisladas de Brasil<sup>2</sup>.

De acuerdo con la GES, en Brasil todos los tipos de meningitis son considerados una emergencia médica y requieren hospitalización inmediata, incluso en aquellos casos donde sólo hay una mera sospecha. Además, la meningitis es parte de la "Lista Nacional de Enfermedades de Notificación Obligatoria" (Brasil, 2016). Por este motivo, todos los casos sospechosos han de ser obligatoriamente comunicados, es decir, independientemente de la gravedad o tipo, deben ser notificados al servicio

<sup>2</sup> Fuente: <https://www.pmvc.ba.gov.br/prefeitura-entrega-posto-de-saude-de-barrocas/> (El Kadri et al.,2019)



de Vigilancia Epidemiológica local e investigados de manera oportuna y adecuada para confirmar la sospecha e identificar el agente causante. Después de que los casos sean archivados o cerrados, también deben ser registrados en el SINAN, *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*<sup>3</sup>. La Figura 1.3 resume este proceso, el cual consta de cinco etapas que son descritas a continuación:



**Figura 1.3.** Etapas del Proceso de diagnóstico y gestión de la meningitis en Brasil.

1. **Llegada de un paciente sintomático:** se considera un caso sospechoso de meningitis cuando el paciente es un niño mayor de un año o adulto con fiebre, dolor de cabeza intenso, vómitos, rigidez en el cuello, signos de irritación meníngea (Kernig, Brudzinski), convulsiones y/o manchas rojas en el cuerpo o petequias. En niños menores de un año, los clásicos síntomas anteriores pueden no ser tan evidentes. Por tanto, se deben observar signos adicionales, tales como: señales de irritabilidad como llanto persistente, abultamiento de la fontanela y pérdida de la capacidad de succión.
2. **Hospitalización:** después de verificar los síntomas clínicos de un paciente, si los médicos sospechan que puede ser un caso de meningitis, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente, independientemente del tipo de la meningitis y de su gravedad. Se ofrecen al paciente medidas de soporte vital y, de acuerdo con la sospecha clínica, se establece una terapia específica o empírica. El Servicio de Vigilancia Epidemiológica local debe ser notificado, ya que tiene la responsabilidad de realizar la investigación epidemiológica y de evaluar la necesidad de adoptar medidas de control relevantes.

<sup>3</sup> <http://portalsinan.saude.gov.br/>

3. **Pruebas en laboratorio:** en esta etapa, se analizan muestras del LCR del paciente y otras, tales como sangre y raspado de lesiones petequiales, para llevar cabo una confirmación del diagnóstico, preferentemente antes de medicar al paciente con algún antibiótico con el fin de evitar alteraciones en los resultados. Las pruebas de laboratorio permiten identificar el agente etiológico y, consecuentemente, el tipo de meningitis. Las principales pruebas del LCR, además del cultivo, para la confirmación diagnóstica de casos sospechosos de meningitis son: análisis químico-citológico, coloración de Gram, aglutinación en látex (realizadas en un laboratorio local) y CIE en laboratorio especializado regional o nacional. Sin embargo, el cultivo de LCR es la prueba más fiable, y ninguna de las pruebas antes mencionadas reemplaza el cultivo del LCR y/o sangre para determinar el tipo específico de meningitis. La identificación del agente etiológico es de suma importancia para su caracterización y para controlar la resistencia bacteriana a diferentes antibióticos.
4. **Investigación epidemiológica:** todos los casos sospechosos deben ser cuidadosamente investigados para confirmar o descartar el diagnóstico inicial. Un formulario propio, el Formulario Individual de Investigación (FII), se utiliza como un guion de investigación. Éste contiene la identificación de la fuente de infección, los mecanismos de transmisión y la confirmación o eliminación de la sospecha. Se consideran confirmados los siguientes casos sospechosos: i) aquellos que presentan alteraciones en pruebas de laboratorio específicas tales como cultivo del LCR, CIE y aglutinación en látex; ii) aquellos con relación epidemiológica con otro caso confirmado anteriormente; iii) aquellos con coloración de Gram positiva; iv) aquellos con clínica sugestiva con petequias, lo que denota EM. Se considera descartado un caso sospechoso que ha sido diagnosticado con otra enfermedad.
5. **Cierre del caso:** El caso, después de haber sido debidamente investigado, tanto si es confirmado o descartado, debe ser registrado en el SINAN, con los datos debidamente completados del FII. Si el caso se confirma, se registra el agente etiológico causante y su evolución (cura o muerte por meningitis).

En resumen, y de acuerdo a las etapas arriba descritas, inicialmente el diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas del paciente, que lo lleva a ser considerado un caso sospechoso. A continuación, los resultados de las pruebas de laboratorio son utilizados para confirmar el diagnóstico inicial. Se considera un caso confirmado, aquel que con los síntomas típicos de la meningitis presenta alteraciones en las pruebas de laboratorio. El cultivo del LCR es la prueba más fiable y por este

motivo, las muestras del LCR son enviadas a un laboratorio especializado de referencia. Sin embargo, el resultado del cultivo puede necesitar hasta 30 días para estar listo. Entre las pruebas de laboratorio cuyo resultado se puede obtener más rápidamente está el análisis químico-citológico del LCR, ya que puede ser realizado en un laboratorio de análisis del propio hospital (local) y, por tanto, puede estar listo en cuestión de horas. Este análisis permite el recuento celular y la obtención de los datos de glucosa y proteína en el LCR (Gnutzmann et al., 2016). Además, refleja la intensidad del proceso infeccioso y puede guiar la sospecha clínica, pero tiene un bajo grado de especificidad.

### 1.2.2 La Base de Datos de Meningitis

Como indicamos anteriormente, los casos de meningitis, una vez cerrados, son registrados en el SINAN que, además de la meningitis, mantiene datos sobre la aparición de otros 48 tipos de problemas de salud de notificación obligatoria, que ocurren en todo el territorio brasileño. El uso de este sistema permite identificar la ocurrencia de un evento de salud importante en la población e indica riesgos. Además, facilita a los profesionales y gerentes de la salud pública información sobre la realidad epidemiológica de cada región del país, ayuda a planificar acciones y evaluar su impacto, así como a definir prioridades. De esta manera el SINAN obtiene información de manera periódica y descentralizada, procedente de los estados, municipios y desde las unidades de salud (Brasil, 2009). Tal y como se indicó anteriormente, los datos de meningitis disponibles en el SINAN son generados a partir del formulario FII utilizado en la investigación de los casos de esta enfermedad.

La base de datos de meningitis utilizada en este trabajo ha sido proporcionada por el SINAN. Está compuesta de 26.228 registros de casos sospechosos de meningitis, confirmados o no, ocurridos en el estado brasileño de Bahía durante 14 años, entre 2003 y 2016. Fue proporcionada por la *Secretaria de Saúde de Bahia* (SESAB) a través de la Dirección de Información de Salud (DIS - *Diretoria de Informação de Saúde*)<sup>4</sup>. El Diccionario de Datos referente a esta base de datos se muestra en el Apéndice B.

### 1.2.3 Soluciones tecnológicas en el ámbito de la salud

Las aplicaciones desarrolladas en el ámbito de la salud tienen algunas características intrínsecas. El funcionamiento de la asistencia sanitaria es complejo, ya que involucra a un gran número de personas y otros recursos que deben trabajar de

---

<sup>4</sup> <http://www1.saude.ba.gov.br/dis/dis.html>

forma conjunta. Además, el conocimiento requerido para resolver un problema, habitualmente se distribuye espacialmente en diferentes ubicaciones. Por tanto, encontrar soluciones tecnológicas estándares para un entorno tan complejo no es una tarea trivial.

La mayoría de las propuestas pioneras de Sistemas Clínicos de Ayuda a la Decisión (SCAD) (Hardin et al., 2007) utilizaron sistemas expertos basados en reglas (Riss et al., 88; Shortliffe et al., 75). En estos casos, los modelos basados en el conocimiento se suministraban con los hechos y las reglas asociadas (a menudo expresadas mediante conjuntos de reglas "*if-then*") y se desarrollaban teniendo en cuenta el conocimiento experto humano. Un ejemplo pionero de un sistema experto basado en reglas fue MYCIN (Shortliffe et al., 1975), que utilizó sus reglas para identificar microorganismos que causaban bacteriemia y meningitis. En la actualidad, la mayoría de los SCAD emplean herramientas de Aprendizaje Automático (AA). Estos sistemas no requieren un conocimiento previo por parte de los componentes de la toma de decisiones. Estos están diseñados para descubrir patrones y relaciones nuevas en un conjunto de datos dado. Posteriormente, aplican este conocimiento a nuevos conjunto de datos (Shirabad et al., 2012).

Las técnicas de AA pueden extraer de forma autónoma el conocimiento incrustado en una base de datos sin supervisión humana, proporcionando de este modo un soporte completo del ciclo de vida del análisis de datos. Se han utilizado ampliamente técnicas como el agrupamiento, la clasificación, el razonamiento basado en reglas lógicas y de asociación, y otros métodos. La industria médica ha generado grandes bases de datos procedentes de diversas fuente (registros médicos, imágenes,...). Por tanto, las técnicas de AA pueden ser utilizadas para la obtención de modelos de decisión que, posteriormente, sean la base de SCAD inteligentes basados en datos.

Los Sistemas Multiagente (SMA) y la Simulación y Modelado basado en agentes (SMBA) han sido una de las tecnologías utilizadas en el diseño de los SCAD (Macal et al., 2005). Un agente es una entidad software autónoma capaz de interactuar con otros agentes y adaptar su comportamiento a un entorno cambiante. Cada agente persigue sus propios objetivos y sus interacciones. La autonomía, la reactividad y la proactividad son tres características que permiten a los agentes operar en estos entornos. Estas características básicas de los agentes se pueden ampliar con: sociabilidad, la capacidad de los agentes para comunicarse entre ellos; y el aprendizaje, los agentes aprenden en términos de sus observaciones para mejorar su desempeño con el tiempo. Un SMA está compuesto por múltiples agentes que, a través de la colaboración y las interacciones, logran los objetivos generales del sistema. Según Bergenti & Poggi (2012): "*los sistemas multiagente tienen las*

*características apropiadas para el modelado y la realización de aplicaciones de atención médica actuales y futuras; los escenarios de atención médica ofrecen los requisitos adecuados para experimentar las tecnologías de múltiples agentes y, por lo tanto, pueden proporcionar una gran contribución a su evolución y éxito.* La tecnología de los SMA y el AA son dos campos de conocimiento interrelacionados. Esta interacción resulta de la naturaleza heterogénea y distribuida de las fuentes de datos que, en general, son enormes volúmenes y, a menudo, tienden a seguir creciendo. Además, la integración de los SMA con las técnicas de AA, mejora la capacidad de aprendizaje de los agentes. La tecnología SMA resulta especialmente adecuada para el diseño de SCAD, que usan un modelo de conocimiento distribuido.

Por otro lado, el uso de la simulación como un elemento de ayuda para la toma de decisiones humanas tiende a ser muy eficaz, ya que su uso permite el examen de detalles específicos con gran precisión (Strack, 1984). De la integración de las tecnologías de agentes y de la simulación resultó la SMBA, un enfoque empleado en el modelado de sistemas, compuesto por agentes software autónomos que interactúan entre sí, para crear un modelo dinámico de trabajo de un sistema real (Adamatti, 2011; Macal & North, 2006). En esta área, las simulaciones basadas en agentes se ocupan, en otros, de la educación médica, la epidemiología, o la evaluación del impacto de un tratamiento particular. Nuestro enfoque podría incluirse en el último grupo de trabajos.

### 1.3 Objetivos

**El objetivo principal de este trabajo es proponer un sistema inteligente de ayuda a la decisión para el diagnóstico temprano de la meningitis.** En la GVE, entre las estrategias recomendadas de prevención y control de la meningitis están la detección temprana y la investigación inmediata de situaciones que indiquen la posibilidad de un brote, así como la capacitación de profesionales de la salud para el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad. En (Glimaker et al., 2013) se pone de manifiesto que identificar la MB en una etapa temprana de la cadena de atención inicial, reduce significativamente la mortalidad. Por este motivo, es muy importante que pacientes sospechosos sean rápidamente diagnosticados. Además, la identificación temprana de los casos también podrá ayudar a identificar posibles brotes y epidemias.

Considerando el desafío que representa la meningitis en la salud pública, en Brasil y en el mundo, y la adecuación de las tecnologías antes mencionadas para el desarrollo de un SCAD en este campo, a continuación se describen los objetivos concretos que se pretende conseguir a través de este trabajo de investigación:

- a) Un modelo de diagnóstico temprano que, a partir de síntomas observables, permita determinar la posibilidad de que un paciente tenga meningitis.
- b) Un modelo de diagnóstico que, también a partir de síntomas observables, permita determinar en un paciente con meningitis, la gravedad de la misma.
- c) Un modelo de diagnóstico que permita determinar el origen etiológico de la meningitis de un paciente de forma anticipada.
- d) Explorar la viabilidad del uso, en conjunto, de diferentes técnicas de IA en la construcción de un sistema inteligente para el diagnóstico de enfermedades, que será particularizado en esta tesis en el diagnóstico de la meningitis.

En esta tesis se propone explorar, por tanto, el uso de la tecnología de los SMA, junto con técnicas de AA, en el desarrollo de un sistema inteligente (un SCAD) para asistir en el diagnóstico de enfermedades, tomando como caso de estudio la meningitis. Se empleará, de forma genérica, una metodología CRISP-DM (Wirth & Hipp, 2000), dando lugar a un proceso iterativo en el que se estudiarán diversos algoritmos de AA para obtener modelos de decisión especializados en diagnóstico de la meningitis, en base a datos histórico, a guías específicas y a recomendaciones de expertos en meningitis. La tecnología de los SMA se empleará para proponer una arquitectura para el SCAD, que utilizará los modelos de decisión obtenidos. A su vez, el SCAD se podrá también emplear como una herramienta de simulación, con el fin de evaluar la fiabilidad del sistema obtenido a través de la simulación del diagnóstico de grandes volúmenes de datos procedentes de pacientes reales.

Los resultados de este trabajo permitirán proporcionar evidencias basadas en datos históricos que ayuden a los profesionales en el diagnóstico temprano de la meningitis, a partir de síntomas observables. La idea es que el sistema propuesto integre varios modelos de decisión basados en técnicas de AA e ingeniería del conocimiento que sean, de esta forma, los componentes que den soporte a las decisiones médicas en el SCAD, en los siguientes casos:

- **En el diagnóstico inicial:** Aquí el sistema deberá asistir en la sospecha inicial y en el diagnóstico etiológico, dando a los profesionales mayor respaldo en las decisiones al respecto de los posibles casos, especialmente en zonas más aisladas, donde las pruebas de laboratorio más sofisticadas pueden no estar disponibles.
- **Como herramienta de triaje:** En UBS de zonas rurales más aisladas, no es posible realizar procedimientos como la punción lumbar para obtener el LCR, pruebas de laboratorio u ofrecer a los pacientes las medidas de soporte

necesarias. En unidades con estas características, los pacientes muchas veces son inicialmente atendidos por profesionales de salud (no médicos), que tienen la responsabilidad de trasladar a los pacientes a centros de salud con recursos más adecuados cuando sea necesario. En situaciones como estas, el SCAD ayudará a estos profesionales a observar los síntomas que deben por el sistema y sugerirá el diagnóstico en base a estos datos. Esto les proporcionará una ayuda en la toma de decisión de trasladar a un posible caso de meningitis a centros más avanzados, donde podrá ser mejor atendido y tratado, aumentando considerablemente las posibilidades de recuperación del mismo.

En relación a las unidades de salud más avanzadas de las zonas urbanas, el sistema también podrá asistir a los médicos en el triaje, con el fin de priorizar la atención a los pacientes que acuden a una US con los síntomas sospechosos de la meningitis, y de esta manera agilizar la atención a los pacientes.

- **En el aprendizaje sobre el comportamiento de la meningitis:** El SCAD, además de la predicción diagnóstica de los modelos obtenidos a partir de técnicas de AA, proporciona datos estadísticos que permiten mejorar la comprensión del comportamiento de la enfermedad, a partir de la amplia base de datos de casos retrospectivos. Por este motivo, el SCAD también podrá ser utilizado en la formación de estudiantes y profesionales del área de salud, para un rápido reconocimiento de los casos de meningitis y su etiología, basándose únicamente en síntomas observables y datos del análisis citoquímico del LCR.

Finalmente, y en base a los objetivos de la OMS establecidos a través del programa global para combatir a la meningitis, *Defeating Meningitis by 2030*<sup>5</sup>, este trabajo propone contribuir en lo referente a las acciones del programa para incrementar el acceso global al diagnóstico y al tratamiento adecuado para los pacientes. El uso efectivo del sistema podrá facilitar el diagnóstico temprano en las comunidades más aisladas, ayudando a agilizar la obtención del tratamiento a tiempo. Esto a su vez podrá reducir la mortalidad y secuelas de la meningitis, así como contribuir en la detección precoz y el control de epidemias.

## 1.4 Organización de la memoria

En este capítulo 1 se ha planteado el problema de la meningitis como un desafío para las autoridades públicas de salud, principalmente en los países menos desarrollados, debido a su seriedad y potencial epidémico. Como se ha puesto de

---

<sup>5</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/meningitis-2030.pdf>



manifiesto, el rápido diagnóstico de la enfermedad es crucial para las posibilidades de recuperación del paciente.

En el Capítulo 2 se presentarán las diferentes tecnologías y modelos que se han estudiado en el desarrollo del SCAD propuesto para el diagnóstico de la meningitis, tales como el AA Supervisado, los Modelos Predictivos basados en Árboles de Decisión, SMA y el MSBA.

En el Capítulo 3 se hace una extensa revisión de la literatura referente a SCAD, así como a sistemas para el diagnóstico de enfermedades. Se presentan y se comparan trabajos en este campo de investigación, en especial para el diagnóstico de la meningitis.

En el Capítulo 4 se describe la arquitectura multiagente propuesta para el SCAD, su funcionamiento e interfaz de usuario.

En el Capítulo 5 se describe la construcción de los Modelos de Decisión desarrollados para el diagnóstico de la Meningitis, la base de datos empleada, las medidas estadísticas seleccionadas para verificar su rendimiento, así como los resultados presentados por los modelos.

En el Capítulo 6 se describe cómo se empleó la simulación para evaluar el rendimiento del SCAD, con los modelos de decisión funcionando de forma conjunta. Finalmente, en el capítulo 7 se presentan las conclusiones obtenidas, las aportaciones de este trabajo, así como las sugerencias de trabajos futuros que pueden ser desarrollados a partir del progreso obtenido hasta el momento.



# 2

## Antecedentes

La Inteligencia Artificial (IA), que surgió como disciplina a mediados de la década de 1950, está bastante extendida hoy en día y su proliferación ha impactado significativamente en la sociedad. Esa presencia puede verse de diferentes maneras, tanto en situaciones cotidianas en las que la IA toma decisiones por las personas o hace sugerencias, tales como la recomendación de películas y productos, o en situaciones más críticas, como en el diagnóstico de enfermedades, en las que existe la necesidad de explicar a los usuarios cómo fueron obtenidos los resultados (Adadi & Berrada, 2018).

En este sentido, hay una reciente preocupación de los investigadores y profesionales de IA en establecer conceptos, motivaciones e implicaciones que permitan la “explicabilidad” de los sistemas inteligentes. Se trata de una nueva forma de abordar el cómo concebir sistemas basados en IA de manera que estos sean más transparentes y confiables para sus usuarios: la Inteligencia Artificial Explicable (*Explainable Artificial Intelligence* - XAI). La Figura 2.1 ilustra los conceptos clave relacionados a XAI, los cuales se explican brevemente a continuación (Adadi & Berrada, 2018).

El Aprendizaje Automático Interpretable (*Interpretable Machine Learning*) se refiere al hecho de que es deseable que los usuarios no puedan solamente ver, sino estudiar y comprender cómo las entradas son matemáticamente emparejadas con las salidas. La “interpretabilidad” está relacionada con la capacidad de comprender la lógica de los algoritmos de aprendizaje automático. El término Problema Caja-Negra (*Black-box problem*) se refiere a la dificultad de los sistemas IA en proporcionar explicaciones adecuadas respecto a cómo han llegado a sus resultados. La IA Responsable está relacionada con los conceptos de responsabilidad y transparencia; ésta tiene en cuenta los valores éticos y morales de la sociedad y la

necesidad de justificar la toma de decisiones, acciones y resultados con los usuarios con los que el sistema interactúa. IA Precisa se refiere al rendimiento o número de predicciones correctas hechas por un modelo de aprendizaje automático, cuando se compara con otros tipos de modelos predictivos.



**Figura 2.1.** Conceptos clave relacionados con XAI.

La Ciencia de Datos (*Data Science*) es un campo que combina la estadística, el análisis de datos y los métodos de aprendizaje automático necesarios para comprender los fenómenos reales relacionados con los datos. XAI está también relacionada con la Ciencia Social (*Social Science*), porque explicar es, antes de todo, una forma de interacción social. Las Ciencias Sociales incluyen causalidad, sesgos cognitivos sistemáticos, explicación contrastante y argumentación. En la IA 3.0 se construyen modelos explicativos de los fenómenos del mundo real, que aprenden y razonan cuando se encuentran con nuevas tareas y situaciones (*continuous learning*) y son adecuados para establecer comunicación natural con los humanos. La Inteligencia General Artificial (*Artificial General Intelligence*, AGI), también llamada “*Strong AI*” o “*Full AI*”, es quizás el objetivo inicial de la IA, el cual pretendía que los sistemas fueran capaces de realizar exitosamente cualquier acción inteligente. La ASI (*Artificial SuperIntelligence*) se refiere al campo de la IA que investiga sistemas inteligentes que son capaces de realizar tareas, incluso de manera superior a los humanos (Adadi & Berrada, 2018).

## 2.1 Aprendizaje Automático

La capacidad de aprender es lo que caracteriza el comportamiento inteligente y, por lo tanto, imprescindible para construir sistemas inteligentes de alto rendimiento (Quinlan, 1986). El Aprendizaje Automático (AA) o *Machine Learning (ML)* es un campo de la IA, que estudia técnicas automáticas para aprender a hacer predicciones precisas basadas en observaciones pasadas.

Las técnicas de AA emplean un principio de inferencia llamado inducción, a través del cual se obtienen conclusiones generales a partir de un conjunto particular de ejemplos. El objetivo es hacer que los sistemas informáticos aprendan automáticamente, es decir, que sean capaces de encontrar patrones complejos en grandes conjuntos de datos por sí solos, sin la necesidad de ser programados explícitamente. La obtención de un modelo de AA es un proceso de búsqueda en el que se establece la hipótesis con mejor capacidad de describir el dominio en el que el aprendizaje tiene lugar, entre todas aquellas que el modelo es capaz de generar a partir de los datos (Mitchell, 1997; Lorena & Carvalho, 2007).

Tradicionalmente, los modelos de AA se suelen clasificar en dos categorías: de aprendizaje supervisado, o predictivos y aprendizaje no supervisado, o descriptivo. De igual forma que existe un amplio espectro de aplicaciones, hay también una amplia variedad de modelos de AA desarrollados para utilizarse en el análisis predictivo o descriptivo y estos se pueden agrupar en varios tipos principales. Esta clasificación o agrupación depende de las necesidades del problema, del entorno en el que se van a desarrollar y de los factores que afectarán la toma de decisiones.

En los algoritmos de aprendizaje supervisado se genera un modelo predictivo basado en un conjunto de datos de entrada y salida, previamente etiquetado y clasificado. Se llama aprendizaje supervisado porque, en el proceso, el algoritmo “aprende” a partir de un conjunto de datos de entrenamiento, de igual forma que un maestro supervisa el proceso de aprendizaje de un estudiante. El algoritmo conoce las respuestas correctas, realiza predicciones de forma iterativa sobre los datos de entrenamiento, y es corregido por el “profesor” hasta que alcance un nivel aceptable de rendimiento. La clasificación y la regresión son algunos de los problemas adecuados para su resolución mediante el uso de modelos predictivos. En el siguiente apartado describimos con mayor detalle estos modelos.

El análisis predictivo o supervisado utiliza datos, algoritmos estadísticos y técnicas de aprendizaje automático para identificar la probabilidad de resultados futuros a partir de datos históricos. Así, los modelos predictivos utilizan resultados anteriormente conocidos para desarrollar un modelo, que se puede utilizar para predecir valores para datos diferentes o nuevos. La analítica predictiva se puede utilizar tanto para predecir tendencias y comportamientos, como para mejorar el rendimiento, orientar o ayudar en la decisión (Banumathi & Aloysius, 2017).

El aprendizaje automático supervisado es probablemente el más utilizado y, además, es el empleado en este trabajo de investigación. El análisis predictivo tiene un amplio espectro de aplicaciones potenciales en diferentes campos: seguridad,

logística, finanzas, energía, recursos humanos, marketing, *retail*, optimización de operaciones, etc. En lo que se refiere al contexto de este trabajo de investigación, se puede decir que es especialmente útil en el campo de la atención a la salud, ya que el análisis de los datos históricos de los pacientes, estructurados y no estructurados, puede ayudar a proporcionar a las personas una atención más eficiente. En términos de investigación y desarrollo en el campo de la salud, el análisis predictivo posibilita: i) el descubrimiento similitudes y la creación de un equilibrio entre beneficios y costes; ii) una distribución de tratamientos y dispositivos más ágil y rápido; y iii) en el caso de la salud pública, el análisis de patrones de enfermedades y la detección, de manera temprana, de brotes de enfermedades, con el fin de proporcionar una respuesta rápida (Banumathi & Aloysius, 2017).

En el aprendizaje descriptivo o no supervisado, los datos de entrada no están previamente clasificados o etiquetados, pues sus características no son necesarias para entrenar el modelo o bien son desconocidas. En este tipo de aprendizaje el objetivo es que el algoritmo descubra el conocimiento a través de "patrones interesantes" en los datos, aunque no está claro qué tipos de patrones se deben buscar y no hay una medida de error obvia para usarse como referencia. El algoritmo trabaja por agrupación (*clustering*), efectuando una catalogación basada en la similitud de características o propiedades de los elementos. Por lo tanto, estos modelos sirven para explorar las propiedades de los datos examinados, no para predecir nuevos datos. Tareas de agrupamiento, reducción de dimensión, reglas de asociación o análisis correlacional están entre las que se pueden abordar mediante los modelos descriptivos o no supervisados (Murphy, 2012).

Basándonos en estos conceptos, se puede decir que en el aprendizaje automático supervisado los modelos predictivos se desarrollan en base a los datos de entrada y de salida, mientras que en el aprendizaje automático no supervisado los modelos agrupan e interpretan los datos basándose únicamente en datos de entrada no clasificados. La Figura 2.2 ilustra esta clasificación y los tipos de problemas abordados.

De acuerdo con Wiering & van Otterlo (2011), situado entre el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado está el aprendizaje por refuerzo o *Reinforcement Learning* (RL), el cual “no debe verse como caracterizado por una clase particular de métodos de aprendizaje, sino más bien como un problema de aprendizaje o un paradigma”. Se trata de una clase general de algoritmos en el campo del aprendizaje automático, que tienen como objetivo permitir que un agente aprenda a comportarse en un entorno en el cual necesita llevar a cabo una toma de decisiones secuenciales y donde la única retroalimentación consiste en un valor de

recompensa escalar. El objetivo del agente es realizar acciones que maximicen el valor de recompensa en el largo plazo (Wiering & van Otterlo, 2011).



**Figura 2.2.** Clasificación de los modelos de AA.

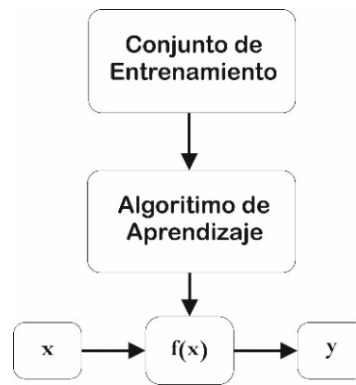
### 2.1.1 Aprendizaje Automático Supervisado

*El aprendizaje automático supervisado es la búsqueda de algoritmos que razonan a partir de instancias suministradas externamente para producir hipótesis generales, que luego hacen predicciones sobre instancias futuras. En otras palabras, el objetivo del aprendizaje supervisado es construir un modelo conciso de la distribución de etiquetas de clase en términos de características predictores. El modelo clasificador resultante se usa para asignar etiquetas de clase a las instancias de prueba donde se conocen los valores de las características del predictor, pero se desconoce el valor de la etiqueta de clase (Kotsiantis, 2007)*

En el aprendizaje supervisado se parte de un conjunto de variables de entrada  $\mathbf{x}$  y una variable de salida  $Y$ , y se utiliza un algoritmo para aprender la función de correspondencia de la entrada hacia la salida (Figura 2.3). El objetivo es aproximar lo mejor posible la función de emparejamiento  $f(\mathbf{x})$ , de forma que cuando se tengan nuevos datos de entrada  $\mathbf{x}$  se puedan predecir las variables de salida  $Y$  para esos datos.

$$Y = f(\mathbf{x}) \quad (1)$$

En la fórmula 1 la variable de entrada  $\mathbf{x}$  representa un ejemplo y la variable  $Y$  su etiqueta. La función  $f(\mathbf{x})$  es el modelo predictor que recibe un dato  $\mathbf{x}$  y realiza una predicción  $Y$ , que será capaz de predecir de forma precisa la clasificación de nuevos datos (Lorena & Carvalho, 2007).



**Figura 2.3.** Aprendizaje Automático Supervisado.

Las etiquetas o clases representan el fenómeno de interés sobre el que se desea hacer predicciones. Si las etiquetas tienen valores continuos, hay una regresión. Cuando las etiquetas asumen valores discretos  $1 \dots k$ , se trata de un problema de clasificación. Un problema de clasificación donde  $k = 2$ , se llama binario. Si  $k > 2$ , se trata de un problema de múltiples-clases (Lorena & Carvalho, 2007).

Cada ejemplo, u objeto, se representa típicamente por un vector de características o atributos, que representan características propias del ejemplo. Generalmente hay dos tipos básicos de atributos (Lorena & Carvalho, 2007):

- Nominal (o categórico): cuando no hay un orden entre los valores que el atributo puede asumir.
- Continuo: cuando es posible definir un orden lineal en los supuestos valores que el atributo puede asumir.

En AA, al proceso de inducir un algoritmo a partir de una muestra de datos se le denomina entrenamiento. Con el objetivo de estimar las tasas de acierto y error de las predicciones obtenidas por un clasificador, se divide el conjunto de datos en subconjuntos de entrenamiento y de prueba. El primero se utiliza en el aprendizaje del concepto, y con el segundo se estima el grado de efectividad del concepto aprendido en la predicción de la etiqueta de nuevos datos (Lorena & Carvalho, 2007; Monard & Baranauskas, 2003).

Generalización, es la capacidad de un algoritmo de prever o clasificar correctamente nuevos datos. Cuando un algoritmo se especializa en los datos utilizados en su entrenamiento y presenta una baja tasa de acierto cuando se utiliza con nuevos datos, ocurre lo que se denomina sobreajuste u *overfitting*. Por otro lado, cuando el conjunto de entrenamiento es poco representativo o el modelo obtenido es muy sencillo, se tiene un sub-ajuste o *underfitting* de datos (Lorena & Carvalho, 2007; Monard & Baranauskas, 2003).

Lo deseable es que los algoritmos sean lo más precisos posible, aunque en realidad no se pueden construir libres de errores. El sesgo (*bias*) indica cuánto en promedio los valores predichos por un algoritmo o modelo predictivo son diferentes de los valores reales, es decir, es la diferencia entre la predicción esperada y los valores verdaderos. Con la varianza se mide cuán diferentes serán las predicciones en un mismo punto si se usan diferentes datos de entrenamiento. Un algoritmo se considera "bueno" en relación al emparejamiento entre las variables de entrada y salida, si el resultado de un conjunto de datos de entrenamiento a otro no cambia demasiado. Un objetivo importante en la construcción de algoritmos de AA es lograr el equilibrio correcto (*trade-off*) entre el sesgo y la varianza y así minimizar los errores (Murphy, 2012; Yang & Webb, 2009).

En este proceso de inducción también suelen darse situaciones en las que los conjuntos de datos de entrada tienen datos imperfectos, denominados "ruidos", con etiquetas o atributos incorrectos. También hay datos con características muy distintas de los demás, los cuales difícilmente pueden encontrarse en el dominio, son los llamados *outliers*, o valores atípicos. Es deseable que las técnicas de AA sean lo suficientemente robustas para que los algoritmos no estén influenciados o, al menos, sufran la menor influencia posible de estos tipos de datos en el proceso de inducción. Sin embargo, cierta cantidad de ruido, también llamado error irreducible, no se puede eliminar por completo (Lorena y Carvalho, 2007; Monard y Baranauskas, 2003).

## 2.2 Modelos Predictivos

Como indicamos previamente, los modelos predictivos tratan de interpretar los datos existentes para hacer predicciones sobre eventos futuros. Entre las tareas o tipos de problemas predictivos encontramos los de clasificación y regresión.

Los modelos predictivos que tratan problemas de regresión son algoritmos que tienen como objetivo predecir valores continuos, a partir de los datos históricos etiquetados. Se seleccionan las características o atributos con los que se realizarán las predicciones, a las cuales se denomina variables independientes. A continuación, se define una fórmula matemática y se calculan los parámetros de modo que, al introducir las características, se obtenga el valor deseado, el cual se conoce como variable dependiente. Entre los modelos matemáticos más populares que se utilizan en este tipo de problemas están: Regresión Lineal Simple, Regresión Lineal Múltiple, Regresión Logística, Redes Neuronales y Árboles de Decisión.

A su vez, los modelos predictivos que tratan problemas de clasificación tienen como objetivo clasificar las instancias en grupos o categorías, a partir de los datos históricos etiquetados. Similarmente a los problemas de regresión, es necesario identificar las variables independientes, el algoritmo y los parámetros con los que se predecirá la variable dependiente. Sólo que en este caso la variable dependiente es discreta, más habitualmente entre dos posibles categorías: verdadero o falso.

Entre los métodos o técnicas más populares que se utilizan para resolver este tipo de tareas están las siguientes: Árboles de Decisión, Máquinas de Vectores de Soporte, Técnicas Bayesianas o Redes Neuronales entre otras. En el desarrollo de este trabajo hemos empleado algunos de los métodos predictivos jerárquicos más utilizados para problemas de clasificación, los Árboles de Decisión, cuyos principios abordaremos a continuación.

### 2.2.1 Modelos predictivos basados en Árboles de Decisión

Los Árboles de Decisión (AD) (*Decision Trees*) están entre los principales modelos de aprendizaje supervisado. Son modelos predictivos jerárquicos construidos por inferencia inductiva. Tienen una amplia gama de aplicabilidad debido a su bajo tiempo de cálculo y su fácil comprensibilidad. Son un modelo de computación donde los algoritmos tienen una forma o representación simbólica similar a la estructura de un árbol, en el que las hojas representan las etiquetas de clase y las ramas representan conjunciones de características que conducen a esas etiquetas de clase.



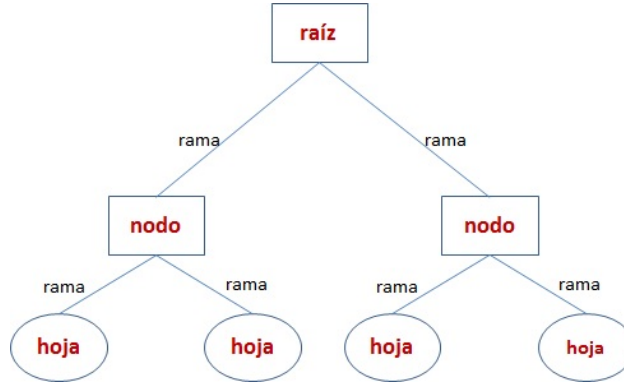
Por esta razón, en su implementación, un AD se puede convertir en una colección de reglas IF-THEN fáciles de comprender. Se puede decir que los AD son modelos tipo caja blanca, pues proporcionan una comprensión del fenómeno en estudio para usuarios sin conocimientos técnicos previos. Este es precisamente uno de los puntos fuertes de los AD con respecto a otras técnicas predictivas.

Además de la IA, los modelos en forma de árbol son objeto de estudio en varios campos de investigación como las ciencias sociales y empresariales, la estadística o la ingeniería (Torgo, 1999). También se han utilizado los AD en el campo de la salud para construir herramientas automatizadas que son útiles tanto para apoyar el diagnóstico, como para hacer predicciones, tal y como hemos hecho en este trabajo de investigación.

En AA, el objetivo de un AD es predecir un valor de una variable objetivo (*target variable*) basada en varias variables de entrada (*input variable* o *predictor variable*), generalmente procedentes de un conjunto de datos. De acuerdo con el tipo de la variable objetivo los modelos pueden ser de dos categorías distintas: de regresión y de clasificación. En los modelos de árboles de regresión la variable objetivo puede tomar valores continuos, que por lo general suelen ser números reales. En los modelos de árboles de clasificación la variable objetivo puede tomar un conjunto discreto de valores, o sea, pertenece a una clase.

Un modelo de AD consiste en una jerarquía de nodos, que comienza con un nodo superior conocido como el nodo raíz (Figura 2.4). Los nodos internos del árbol contienen pruebas lógicas sobre las variables de entrada. Los nodos inferiores, los cuales se conocen como hojas, contienen las predicciones del modelo. Cada ruta desde el nodo raíz a una hoja, puede ser vista como una conjunción de pruebas lógicas construidas a partir de las variables de entrada (Torgo, 1999).

Cada nodo representa una característica o atributo en una instancia que se clasificará, y cada rama representa un valor que el nodo puede asumir. Las instancias se clasifican a partir del nodo raíz, según los valores de sus atributos. Para clasificar un objeto, se comienza en la raíz del árbol, se evalúa la condición a partir de los valores de su atributo correspondiente y se toma la rama apropiada para el resultado. El proceso continúa hasta que se encuentre un nodo hoja, momento en el cual se afirma que el objeto pertenece a la clase nombrada por dicho nodo (Quinlan, 1986).



**Figura 2.4.** Árbol de Decisión.

En el aprendizaje supervisado de un AD, esto es, cuando éste es entrenado a partir de los datos, la estrategia más común es la siguiente: se divide un dominio de datos (nodo) recursivamente en dos subdominios, de modo que los subdominios tengan una mayor ganancia de información que el nodo que se dividió (particionamiento recursivo). El objetivo es obtener una ganancia de información en cada división. La recursión se completa cuando el subconjunto en un nodo tiene los mismos valores de la variable objetivo, o cuando la división ya no agrega valor a las predicciones (Suthaharan, 2016).

Para llevar a cabo esto se requiere algoritmos de división del árbol y algunas medidas cuantitativas. Para medir la habilidad de clasificación en los subdominios creados por una división, o sea, para evaluar cuantitativamente cuán buena es una división, los algoritmos de AD utilizan medidas tales como: Entropía, Impureza de Gini o Ganancia de Información (Suthaharan, 2016).

La Ganancia de Información es la métrica que se usa para decidir qué característica se utilizará en la división en cada paso de la construcción del árbol. Se basa en el concepto de Entropía y Contenido de Información de la Teoría de la Información. Para comprender el uso de la Entropía en un AD es importante considerar la Entropía como la cantidad de información promedio que contienen los símbolos usados en un sistema. Los símbolos que aportan mayor información son aquellos con menor probabilidad, y cuando todos los símbolos son igualmente probables (distribución de probabilidad plana), todos aportan información relevante y la entropía es máxima. Por tanto, la Entropía caracteriza la heterogeneidad de un conjunto de ejemplos. Cuando una clase  $C$  puede tomar  $n$  valores, la Entropía del conjunto de ejemplos  $E$  con respecto a  $C$  se define como:

$$Entropia = - \sum_i P_i \log_2(P_i), \quad (2)$$

donde  $P_i$  es la proporción de ejemplos de  $E$  que pertenecen a la clase  $C_i$ , es decir, el resultado de dividir el número de ejemplos que pertenecen a la clase  $C_i$  por el número de ejemplos totales.

Puesto que la Entropía mide la heterogeneidad de un conjunto de ejemplos, la Ganancia de Información usa la Entropía para medir la efectividad de un atributo para clasificar ejemplos. Específicamente, mide la reducción de la Entropía cuando los ejemplos se distribuyen de acuerdo con un atributo específico. Supongamos un atributo  $A$  con  $V_a$  valores posibles y un conjunto de ejemplos  $E$ , la fórmula para calcular la Ganancia de Información viene dada por la siguiente expresión:

$$Ganancia(E, A) = Entropia(E) - \sum_{v \in V_a} \frac{|E_v|}{|E|} Entropia(E_v), \quad (3)$$

donde  $E_v$  es el subconjunto de ejemplos para los cuales el atributo  $A$  toma el valor  $v$  dentro de los posibles valores de  $v$  (especificado en  $V_a$ ).

Resumiendo, el conjunto original de datos tiene una Entropía (error). Sin embargo, cuando se divide el conjunto en subconjuntos, el promedio de las Entropías de estos subconjuntos puede tener un error reducido y llevar a una ganancia de información. En la construcción del árbol, la Ganancia de Información (fórmula 3) de cada posible división debe ser calculada. La mejor división es la que proporciona la mayor ganancia. Este proceso se repite para cada nodo hasta que se completa el árbol (Suthaharan, 2016; Quinlan, 1986).

Finalmente, la Impureza de Gini (*Generalized Inequality Index*) es una medida de la frecuencia con la que los elementos son incorrectamente clasificados, y se puede utilizar en la construcción de una AD en lugar de la Entropía. Cuando se selecciona aleatoriamente un elemento del conjunto de datos, y luego se clasifica aleatoriamente según la distribución de clases en el subconjunto de datos, la probabilidad de que se clasifique esta instancia incorrectamente es la Impureza de Gini (Suthaharan, 2016). Si  $i$  es la cantidad total de clases y  $p(i)$  es la probabilidad de clasificar un elemento en la clase  $i$ , la Impureza de Gini puede ser calculada como:

$$Gini = -\sum_i p_i (1 - p_i) \quad (4)$$

#### 2.2.1.1 Algoritmo general para la construcción de Árboles de Decisión

Quinlan (1986) desarrolló una familia de algoritmos en forma de AD para tareas de clasificación, que utilizan como estrategia de aprendizaje la inferencia inductiva a

partir de ejemplos. La principal característica de los algoritmos de esta familia es la representación de la adquisición del conocimiento, o sea, del aprendizaje, a través de modelos en forma de AD. Quinlan defiende que, aunque un AD sea un formalismo de conocimiento relativamente simple, cuando se compara con otras representaciones, su simplicidad genera un conocimiento capaz de resolver problemas difíciles, lo cual pone de manifiesto su importancia práctica.

La estrategia subyacente en un AD es el aprendizaje no incremental a partir de ejemplos, en el cual se presentan al sistema un conjunto de casos relevantes para una tarea de clasificación y se desarrolla un AD desde arriba hacia abajo, guiándose por la información de la frecuencia de los ejemplos y no por el orden en que se dan (Quinlan, 1986).

La esencia de la inducción es construir árboles que clasifiquen correctamente no sólo los ejemplos del conjunto de entrenamiento, sino también los nuevos. Para hacerlo los AD deben capturar las relaciones significativas entre la clase de un ejemplo y los valores de sus atributos (Quinlan, 1986).

ID3 (*Iterative Dichotomiser 3*) es el primer algoritmo de la familia basado en la inferencia inductiva. Quinlan luego amplió los principios utilizados en ID3 para crear el algoritmo C4.5, donde se implementaron una serie de mejoras (Quinlan, 1996).

ID3 construye los AD a partir del conjunto de datos de entrenamiento, formados por diferentes atributos previamente clasificados. Para formar cada nodo del árbol utiliza el criterio de la Ganancia de Información. El algoritmo elige el atributo que divide más eficazmente el conjunto de entrenamiento en dos subconjuntos pertenecientes a una u otra clase, esto es, el atributo con la mayor Ganancia de Información. Las hojas de un nodo son los subconjuntos. A continuación, esto se repite en los subconjuntos particionados, para obtener el mejor atributo, la mejor ubicación de división y el mejor valor del atributo de división para los nuevos nodos. Si el número de atributos es alto, entonces la búsqueda será exhaustiva y el proceso será computacionalmente alto. En la Figura 2.5 está ilustrado el pseudocódigo del algoritmo.

- 1 Para cada atributo **a**, encontrar la Ganancia de Información de la división del conjunto de entrenamiento en **a**.
- 2 Dejar que **a\_\_best** sea el atributo con la mayor Ganancia de Información.
- 3 Crear un nodo de decisión que divida el árbol en **a\_\_best**
- 4 Repetir estos pasos en los dos subconjuntos resultantes de la división en **a\_\_best**.

**Figura 2.5.** Algoritmo general para construir árboles de decisión (Suthaharan, 2016).

ID3 no retrocede en su búsqueda avariciosa (*greedy*) para reconsiderar las elecciones anteriores. Esto puede dar lugar al problema típico de los métodos de búsqueda de escalado sin retroceso: converger hacia una solución local óptima, que no es la mejor solución en general.

El algoritmo C4.5 utiliza otro método de selección de atributos basado en el Ratio de Ganancia. Cuando se manejan atributos con muchos valores, el Ratio de Ganancia puede dar mejores resultados que la Ganancia de Información, lo que favorece los atributos con la mayor cantidad de valores. El Ratio de Ganancia (fórmula 6) compensa el hecho de que un atributo pueda tener muchos valores, dividiendo la Ganancia de Información por una medida llamada Información de División (fórmula 5), como se indica en las siguientes fórmulas:

$$InfoDivision(E, A) = - \sum_{i=v_i}^{v_n} \frac{|E_i|}{|E|} \log_2 \frac{|E_i|}{|E|} \quad (5)$$

Donde  $E_i, E_{i+1}, \dots$  son las diferentes particiones de ejemplos que resultan de dividir el conjunto  $E$  de ejemplos, teniendo en cuenta los valores  $v_i, \dots, v_n$  que toma el atributo, respectivamente. Por lo tanto, el Ratio de Ganancia se calcula como el cociente entre la Ganancia de Información (fórmula 3) y la Información de División, como se muestra en la siguiente expresión:

$$RatioGanancia(E, A) = \frac{Ganancia(E, A)}{InfoDivision(E, A)} \quad (6)$$

Dividiendo por la Información de División, es posible penalizar aquellos atributos con muchos valores que se distribuyen uniformemente entre los ejemplos.

Entre las mejoras que se implementaron en C4.5 se encuentran las siguientes (Quinlan, 1996):

- Manejo de atributos continuos y discretos, creando un umbral y luego dividiendo la lista en dos grupos: elementos cuyo valor de atributo está por encima del umbral y elementos que son menores o iguales.
- Manejo de datos de entrenamiento con valores de atributos faltantes con una solución simple: se marcan con el valor “?” y no se utilizan en los cálculos de Ganancia y Entropía.
- C4.5 realiza la poda de los árboles después de su creación, intentando eliminar las ramas que no ayudan reemplazándolas con los nodos hoja.

El algoritmo J48, disponible en la herramienta de minería de datos WEKA<sup>6</sup>, es una implementación Java de código abierto del algoritmo C4.5. A su vez, C5.0 es una versión comercial que ofrece una serie de mejoras con respecto a C4.5, tales como: más velocidad, uso más eficiente de la memoria, AD más pequeños o soporte para *boosting*, lo que trae consigo mejor precisión en los árboles, así como eliminación de los atributos que pueden ser inútiles (Quinlan, 1996).

En relación a su "interpretabilidad", estos árboles se pueden convertir fácilmente en una colección de reglas *if-then*, y por tanto el conocimiento del camino de decisión tomado, permite explicar las predicciones individuales del árbol.

#### 2.2.1.2 Árbol de Decisión Alternativo (*Alternating Decision Tree*, ADTree)

*Boosting* es una técnica estadística computacional empleada en el AA basada en la idea de que, encontrar muchas reglas básicas puede ser mucho más fácil que encontrar una única regla de predicción altamente precisa. Para aplicarlo, se empieza con un método o algoritmo llamado “débil” cuyo objetivo es encontrar las reglas generales aproximadas. El algoritmo de *boosting* llama a este algoritmo de aprendizaje “débil” repetidamente, y en cada llamada le proporciona un subconjunto diferente de entrenamiento, que genera a su vez una nueva regla de predicción débil. Finalmente, después de muchas rondas, el algoritmo de *boosting* combina estas reglas débiles en una regla de predicción única, la cual se espera que sea mucho más precisa que cualquiera de las reglas débiles (Schapire, 2003).

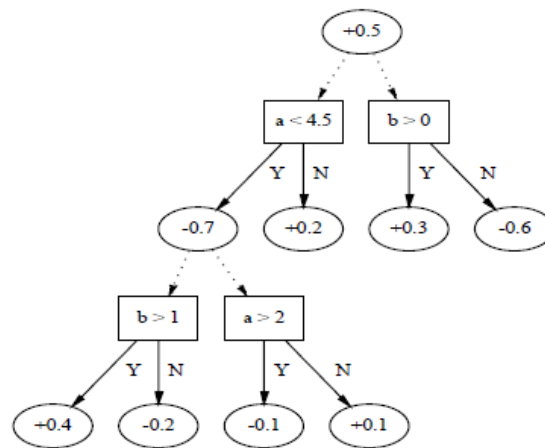
ADTree es un algoritmo clasificador de AA en forma de AD robusto, propuesto por Freund & Mason (1999) con el objetivo de mejorar la comprensión de este tipo de algoritmos, y que ha tenido éxito en muchas aplicaciones. Se trata de una combinación de AD con la técnica de *boosting*, lo que proporciona una mejora en

---

<sup>6</sup> [www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka](http://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka)

el rendimiento general de la clasificación. Además de la buena capacidad de clasificación y de la facilidad de comprensión, otra ventaja de ADTree es la posibilidad de conocer el margen de clasificación, considerado como una medida de confianza en la predicción (Freund & Mason, 1999).

Un ADTree está constituido por nodos de decisión, que especifican una condición determinante, y nodos de predicción, que contienen un número real (Figura 2.6). Una instancia es clasificada por un ADTree, siguiendo todos los caminos para los cuales los nodos de decisión son verdaderos y agregando los valores de los nodos de predicción que cruzan estos caminos.



**Figura 2.6.** Un modelo ADTree (Freund & Mason, 1999).

La clasificación asociada con el camino, es el signo de la suma de la predicción a lo largo del mismo. Este valor proporciona, además de la clasificación, una medida de confianza. Los AD estándar definen una partición del espacio en regiones disjuntas. La mayoría de los algoritmos funcionan dividiendo una de las partes en dos, y cada parte se puede dividir como máximo una vez. En los ADTree, cada parte se puede dividir varias veces. A continuación, describimos el algoritmo de aprendizaje del ADTree. Este aplica el algoritmo AdaBoost propuesto por Schapire & Singer (1999):

- El conjunto de entrenamiento o conjunto de instancias se denota como  $(x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)$ , donde  $x_i$  es un vector de atributos e  $y_i$  es -1 o 1.
- El conjunto de condiciones de base se denomina  $C$ . Una regla se denomina  $r$  y usamos  $r(x)$  para denotar los valores reales asociados con la instancia. Una regla consta de una pre-condición, una condición y dos puntuaciones (Figura 2.7). Una pre-condición es simplemente una conjunción lógica de

condiciones. La evaluación de una regla implica un par de sentencias *if* anidadas:

```
1 if(precondition)
2   if(condition)
3     return score_one
4   else
5     return score_two
6   end_if
7 else
8   return 0
9 end_if
```

**Figura 2.7.** Regla básica del algoritmo ADTree.

- El algoritmo mantiene dos conjuntos, un conjunto de pre-condiciones,  $P_t$ , y un conjunto de reglas,  $R_t$ , donde  $t$  es la iteración de refuerzo. El conjunto inicial de pre-condiciones es  $P_1 = \{\mathbf{T}\}$ , donde  $\mathbf{T}$  denota el predicado constante que siempre es verdadero.
- El algoritmo asocia un peso positivo con cada ejemplo o instancia de entrenamiento. Denotamos por  $w_{i,t}$  el peso del ejemplo  $i$  en la iteración de boosting  $t$ . Los pesos iniciales son  $w_{i,1} = 1$  para todos los ejemplos  $1 \leq i \leq m$ .
- La notación  $W(c)$  representa el peso total de los ejemplos de entrenamiento que satisfacen el predicado  $c$ . De manera similar, usamos  $W_+(c)$ ,  $W_-(c)$  para denotar el peso total de aquellos ejemplos que satisfacen  $c$  y están etiquetados como +1 o -1 (es decir,  $W(c) = W_+(c) + W_-(c)$ ).

El algoritmo comienza hallando la mejor predicción constante para el conjunto de datos completo. Esta predicción se coloca en la raíz del árbol. Luego, el árbol crece iterativamente, agregando una regla a la vez. La regla agregada corresponde a un subárbol con un nodo de decisión como su raíz y dos nodos de predicción como las hojas. Este subárbol se agrega como hijo de un nodo de predicción. Este algoritmo tiene similitudes con C4.5, ya que también funciona de manera avariciosa, agregando una regla de decisión a la vez que encuentra la mejor división para expandir el árbol actual. Sin embargo, el criterio de división es diferente: es el error ponderado de la regla agregada en lugar de la Ganancia de Información.



### **Algoritmo:**

1. Inicializar. Establecer  $R_1$  para que consista de una única regla cuya pre-condición y condición son  $T$  y cuyo primer valor de pre-condición es:

$$a = \frac{1}{2} \ln \frac{W_+(\mathbf{T})}{W_-(\mathbf{T})}$$

2. Hacer para  $t = 1, 2, \dots, T$

a) Para cada pre-condición  $c_1 \in P_i$  y cada condición  $c_2 \in C$  calcular:

$$Z_t(c_1, c_2) = 2 \left( \sqrt{W_+(c_1 + c_2)W_-(c_1 \wedge c_2)} + \sqrt{W_+(c_1 \wedge \neg c)W_-(c_1 \wedge \neg c_2)} \right) + W(\neg c_2)$$

b) Seleccionar  $c_1, c_2$  que minimizan  $Z_t(c_1, c_2)$  y establecer  $R_{t+1}$  a  $R_t$  más la regla  $r_t$  cuya pre-condición es  $c_1$ , la condición es  $c_2$  y los dos valores de predicción son:

$$a = \frac{1}{2} \ln \frac{W_+(c_1 \wedge c_2)}{W_-(c_1 \wedge c_2)}, \quad a = \frac{1}{2} \ln \frac{W_+(c_1 \wedge \neg c_2)}{W_-(c_1 \wedge \neg c_2)}$$

c) Establecer  $P_{t+1}$  a  $p_t$  añadiendo  $c_1 \wedge c_2$  y  $c_1 \wedge \neg c_2$ .

d) Actualizar los pesos de cada ejemplo de entrenamiento de acuerdo con la fórmula:

$$w_{i,t+1} = w_{i,t} e^{r_t(x_i)y_i}$$

(sí  $r(x_i) = 0$  el peso no cambia)

3. Salida. La regla de clasificación, es decir, el signo de la suma de todas las reglas en  $R_{T+1}$  es:

$$\text{clase}(x) = \text{signo} \left( T \sum_{t=1}^T r_t(x) \right)$$

Según los autores Freund & Mason (1999), algunas características diferencian ADTree de otros árboles de clasificación binaria tales como CART o C5.0:

- ADTree permite a los nodos de decisión ser añadidos en una localización cualquiera del árbol, no solamente en las hojas.

- Una instancia para ser clasificada por un ADTree, sigue todas las rutas para las cuales todos los nodos de decisión son verdaderos, mientras que en CART o C4.5 una instancia sigue sólo un camino a través del árbol.
- En ADTree las reglas de clasificación son siempre más pequeñas y fáciles de interpretar que las generadas cuando se utiliza el algoritmo C5.0 con *boosting* (Quinlan, 1986), pero con un rendimiento similar.
- El criterio de división es el error ponderado de la regla agregada, en lugar del índice Gini, como ocurre en CART o la Ganancia de Información como en C4.5.

Con respecto a la "interpretabilidad" de los ADTrees, Freund & Mason (1999) argumentan que son modelos interpretables. Por un lado, como indicamos anteriormente, la contribución de cada nodo de decisión a la clasificación final se puede analizar de forma aislada, considerando la contribución del nodo (atributo) a la predicción de la suma. Por otro lado, y en relación con la interacción de los nodos, los nodos de decisión paralelos en un primer nivel reflejan poca o ninguna interacción. Sin embargo, en un segundo nivel, el significado de dos nodos de decisión depende de la evaluación de sus nodos principales. Finalmente, en los ADTree se suman todas las contribuciones de los nodos para obtener la predicción final y este valor es un umbral para obtener la clasificación. Por lo tanto, y a medida que se prueban las condiciones de los nodos de decisión, se acumula evidencia a favor o en contra de la predicción final. Por este motivo, el valor absoluto de la suma, o margen de clasificación, puede ser una medida de confianza de la clasificación. Implementaciones del algoritmo ADTree están disponibles en la WEKA y JBoost ([jboost.sourceforge.net](http://jboost.sourceforge.net)).

### 2.2.1.3 Random Forest

Algunas técnicas construyen más de un AD, como *Random Forest* (RF). Desarrollada por Leo Breiman (2001) y Adele Cutler (2010), esta técnica trata de un conjunto de árboles de clasificación o regresión sin poda. Estos son creados mediante el uso de ejemplos de arranque (*bootstrap samples*) de los datos de entrenamiento y la selección de características aleatorias (*feature bagging*) en la inducción de los árboles.

La idea de RF es combinar un grupo de modelos "débiles" para formar un modelo robusto. Es uno de los algoritmos de aprendizaje más precisos, especialmente para un conjunto de datos lo suficientemente grande y es ampliamente utilizado. Permite

alcanzar una mejor precisión y estabilidad, consiguiendo una mejora significativa en los modelos basados en AD. Sin embargo, a diferencia de los modelos que utilizan un sólo AD, un modelo construido con RF no es tan fácil de interpretar. En términos de comprensibilidad, hay poco control en lo que hace el modelo, por eso es considerado un modelo estadístico tipo “caja negra” (Svetnik et al., 2003).

RF es útil tanto para problemas de regresión como para los de clasificación, y la predicción se obtiene de los resultados de los múltiples árboles de predicción, promediando o por elección mayoritaria. En los problemas de clasificación, se generan múltiples árboles de decisión y cada árbol favorece una clasificación, o sea, vota por una clase. El resultado es el obtenido por aquella clase con mayor número de votos en todo el “bosque”. Para problemas de regresión, se toma el promedio de las salidas de todos los árboles. La principal desventaja de RF es que a pesar de que es un método bueno para clasificación, no lo es tanto para regresión, pues en estos casos no puede predecir más allá del rango de valores del conjunto de entrenamiento.

Los modelos con numerosos árboles son generados con el objetivo de manejar los problemas de sesgo y varianza comúnmente presentado por los modelos basados en AD. Los modelos construidos a partir de un árbol pequeño suelen tener baja varianza y alto sesgo y consecuentemente presentan mayor error en las predicciones. Al incrementar la complejidad del modelo, hay una reducción en el error de predicción debido a un sesgo más bajo en el modelo. Pero también se produce un sobreajuste (*overfitting*) del modelo, el cual empieza a tener una alta varianza. El objetivo será, por tanto, conseguir un equilibrio entre estos dos tipos de errores, o “*trade-off*” (Murphy, 2012; Yang & Webb, 2009).

Para reducir la varianza de las predicciones, RF utiliza la técnica de *bagging*, la cual combina los resultados de varios clasificadores, cada uno de ellos modelado con diferentes subconjuntos tomados de la misma población. La técnica de *bagging* se resume en tres pasos, como se puede ver en la Figura 2.8:

- Crear múltiples subconjuntos de datos (con reemplazo).
- Construir (entrenar) múltiples modelos AD con los subconjuntos.
- Combinar los modelos para hacer una predicción.

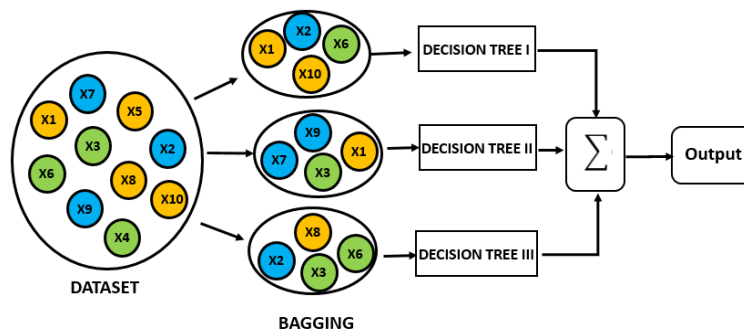


Figura 2.8. Técnica de *bagging*<sup>7</sup>.

Como en los modelos de un único árbol, para hacer la predicción de un nuevo caso en RF se recorre el AD de arriba hacia abajo y se le asigna la etiqueta o clase del nodo terminal (hoja) (Quinlan, 1986). Sin embargo, en RF este proceso es iterado por todos los árboles en el “bosque”. La predicción es la más votada en todo el “bosque” en los problemas de clasificación, o el promedio, en casos de regresión.

En la fase de entrenamiento de los árboles, RF utiliza también el *bootstrapping* (o *bootstrap*) con el objetivo de maximizar la "distancia de clase" entre cada nodo intermedio y las hojas de los árboles de decisión. La técnica ayuda a generar los diferentes subconjuntos a partir del conjunto de datos de entrenamiento, seleccionando aleatoriamente el mismo número de observaciones, pero con el reemplazo de algunos ejemplos ya anteriormente seleccionados. Esto hará que algunos ejemplos de los datos originales se repitan en los subconjuntos. Es una técnica de aleatorización simple, pero con excelente efecto en los algoritmos de aprendizaje supervisado, especialmente en RF (Suthaharan, 2016). La figura 2.9 muestra el algoritmo para clasificar una instancia en RF con el uso del *bagging* (con *bootstrap*).

<sup>7</sup> Fuente: <http://bookdown.org/content/2031/ensambladores-randoforest-parte-i.html>

## Generación del Modelo

Supongamos  $n$  el número de instancias en el conj. de entrenamiento  
Para cada una de las  $t$  iteraciones:

- Elegir  $n$  instancias como muestra con reemplazo del conj. de entrenamiento.
- Aplicar el algoritmo de aprendizaje a la muestra.
- Almacenar el modelo resultante.

## Clasificación

Para cada uno de los  $t$  modelos:

- Predecir la clase de la instancia aplicando el modelo.
- Devolver la clase que ha sido predicha con mayor frecuencia.

**Figura 2.9.** Algoritmo de RF con *bagging* (Witten, Frank & Hall, 2011).

Además del *bagging* empleado para mejorar las predicciones, RF utiliza la técnica de *feature bagging* para identificar cuántas características se han de probar para encontrar la mejor división para los árboles. Esta técnica es especialmente útil cuando el conjunto de datos tiene muchas características o atributos. En lugar de probar todas las características, cada vez que se genera un nuevo nodo de decisión para un árbol, solo se prueba un subconjunto de las mismas. Siendo  $p$  el número total de características, este tamaño generalmente es  $\sqrt{p}$  o  $p/3$ . Esta técnica se utiliza principalmente para proporcionar aleatoriedad, o sea, para conseguir que los árboles individuales sean únicos y que se reduzca la correlación entre ellos, lo que mejora el rendimiento general del “bosque” (Suthaharan, 2016).

## 2.3 Sistemas Multiagente

Los agentes software son un paradigma conceptual para el análisis de problemas computacionales y para el diseño de sistemas inteligentes, facilitando la gestión de la complejidad, la distribución y la interactividad. Aunque sean ampliamente utilizados, no hay una definición precisa del término “agente”. Según Strack (1984), un agente puede verse como "una entidad software que aplica técnicas de IA para elegir el mejor conjunto de acciones a realizar para alcanzar un objetivo especificado por el usuario". Nwana (1996) define un agente como "un componente software y/o

hardware que es capaz de actuar con rigor para realizar tareas en nombre de su usuario". Para Wooldridge (2002), puede entenderse el agente software como "una entidad computacional situada en algún entorno, y que es capaz de actuar de forma autónoma en este entorno para cumplir sus objetivos de diseño".

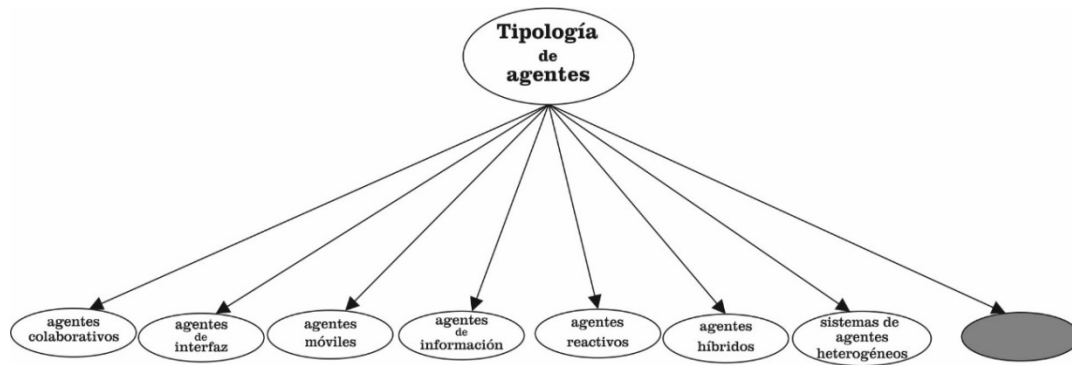
Según Macal & North (2006), para contemplar estas diversas definiciones, un agente debe presentar los aspectos prácticos citados abajo y que están resumidos en la Figura 2.10:

- Los agentes son individuos con sus propias características y reglas de comportamiento, y pueden tomar decisiones.
- Los agentes están situados en un entorno donde interactúan con otros, reconociendo sus características y obedeciendo los protocolos de interacción.
- Los agentes pueden tener objetivos y reglas de comportamiento para cumplir estos objetivos. También deben ser capaces de comparar si estos objetivos se están logrando.
- Los agentes son entidades autónomas y auto-dirigidas, que actúan independientemente en su entorno.
- Los agentes deben presentar flexibilidad, ser capaces de aprender y adaptar su comportamiento en función de la experiencia, lo que requiere algún tipo de memoria para mantener las reglas y modificar sus propias reglas de comportamiento.

Nwana (1996) también propuso una clasificación para agentes teniendo en cuenta características tales como movilidad (estático o móvil), comportamiento (deliberativo o reactivo) y otros tres atributos mínimos que los agentes debían exhibir: autonomía, aprendizaje y cooperación (Figura 2.11). Aunque sea deseable, el mismo autor considera que raramente un sólo agente presentará todas estas tres características.



**Figura 2.10.** Características de un Agente (Macal & North, 2006).



**Figura 2.11.** Tipología de Agentes de Software (Nwana, 1996).

Al igual que los agentes, el Modelado Basado en Agentes (MBA) o *Agent Based Modeling*, más que una tecnología es un concepto, una forma de diseñar sistemas. De esta forma, agentes software interactivos y autónomos se combinan para resolver grandes problemas. Los sistemas concebidos desde esta perspectiva son normalmente Sistemas Multiagente (SMA), o *Multi-agent Systems*, en los que múltiples y diferentes agentes están involucrados (Nwana, 1996).

Dichos agentes pueden exhibir patrones de comportamiento complejos, evaluar situaciones, tomar decisiones basadas en un conjunto de reglas y proporcionar información valiosa sobre el sistema que representan. El MBA también permite incorporar técnicas de aprendizaje como redes neuronales, algoritmos evolutivos u otros más sofisticados, para lograr el aprendizaje y la adaptación del comportamiento de los agentes (Rebonatto, 1999).

MBA es especialmente útil para representar fenómenos emergentes, es decir, los resultantes de las interacciones de entidades individuales, en los que el todo es más que la suma de sus partes, precisamente como consecuencia de estas interacciones. Por esta razón, el MBA se emplea para modelar sistemas con las siguientes características: i) las interacciones entre los agentes son complejas, no lineales, discontinuas o discretas; ii) el espacio es crucial y las posiciones de los agentes no son fijas; iii) la población es heterogénea o cada individuo es potencialmente diferente; iv) la topología de las interacciones es heterogénea y compleja; v) los agentes muestran un comportamiento complejo, lo que incluye el aprendizaje y la adaptación. Por este motivo, el MBA es ampliamente utilizado en todos los dominios del conocimiento, especialmente en el modelado de simulación de sistemas humanos y sociales como: simulación de flujo, simulación organizacional, simulación de mercado y simulación de difusión (Rebonatto, 1999).

## 2.4 Simulación y Modelado Basados en Agentes

La simulación consiste en construir programas de ordenador que “representan” sistemas del mundo real e imitan sus métodos de operación. La simulación tiende a ser un elemento de ayuda muy eficaz para la toma de decisiones humanas, ya que permite el examen de detalles específicos con gran precisión, en el estudio de los problemas más dispares. También es útil en la planificación a medio y largo plazo y en situaciones que implican altos costes y riesgos, convirtiéndose en una herramienta poderosa, versátil y actual para diseñar, planificar, controlar y evaluar nuevas alternativas o cambios de estrategias en sistemas del mundo real (Strack, 1984; Adamatti, 2011; Barro et al., 1999).

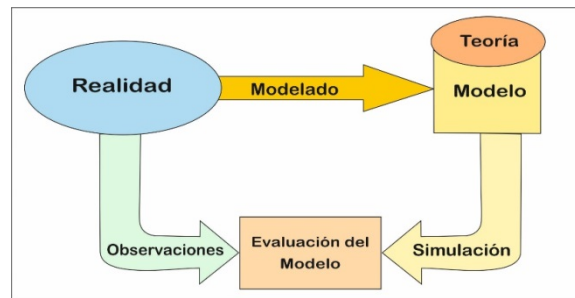
En resumen, la simulación se puede llevar a cabo para diferentes propósitos: i) probar hipótesis (investigación); ii) visualizar posibles escenarios (soporte de decisiones); iii) sistemas de monitorización (servicios de soporte); iv) como laboratorio virtual (educativo); y v) entretenimiento (Laskowski, 2010).

Para llevar cabo a una simulación son necesarias tres etapas, como se muestra en la Figura 2.12 (Strack, 1984):

- **Modelado:** se construye un modelo del fenómeno a estudiar.
- **Experimento:** se aplican variaciones en el modelo construido, cambiando los parámetros que influyen en el proceso de resolución.
- **Validación:** se comparan los datos obtenidos en los experimentos con datos reales, lo que permite el análisis de los resultados y la validación del modelo construido.

De la integración de los agentes y las tecnologías de simulación surgió la Simulación y Modelado Basado en Agentes (MSBA), o *Agent-based Modeling and Simulation*, una técnica muy adecuada para estudiar situaciones en las que hay muchos individuos, con comportamientos diversos y complejos. El MSBA permite probar hipótesis sobre la inferencia del comportamiento global de un sistema, que surgen de las interacciones entre sus numerosos individuos: los comportamientos primitivos de cada individuo (agentes) se programan y el comportamiento general se analiza, pero no se pre-programa directamente. Además, en el análisis de los resultados se pueden tener en cuenta aspectos tanto cuantitativos como cualitativos (Adamatti, 2011; Bergenti & Poggi, 2012).





**Figura 2.12.** Etapas de la Simulación (Strack, 1984).

Macal & North (2006) enumeran cuatro razones por las que el MSBA se ha extendido tanto: i) las técnicas tradicionales de modelado ya no abordan la complejidad de los sistemas que se han modelar en la actualidad; ii) la necesidad de tener una visión más realista de las complejidades de estos sistemas, que antes eran simplificados para tratar con ellos; iii) las bases de datos se han organizado en micro-datos que ahora pueden soportar micro-simulaciones; iii) el rápido avance computacional que permite calcular modelos de micro-simulación a gran escala que antes no eran posibles.

El MSBA está fuertemente relacionado con los SMA y la robótica en el campo de la IA, pero se emplea principalmente para modelar comportamientos humanos, sociales y organizacionales, y también para toma de decisiones individuales (Macal & North, 2006; Rebonatto, 1999).

## 2.5. Herramientas de MSBA

De acuerdo con Lima et al. (2009) y con Klügl & Bazzan (2012), las herramientas para el SMBA se proyectaron inicialmente con el objetivo de simplificar la tarea de construir modelos basados en agentes. Sin embargo, la utilidad para otras fases del ciclo de vida del enfoque SMBA, como la validación y el mantenimiento del modelo, todavía siguen siendo algo limitadas. Estos autores analizaron diferentes herramientas de SMBA y establecieron parámetros comunes para evaluar las mismas y ayudar en la tarea de seleccionar la mejor opción, de acuerdo con las necesidades específicas de cada usuario.

A continuación se presenta un resumen de cuatro herramientas de MSBA de uso general: Swarm, Repast, MASON y NetLogo. Esta última fue empleada en el desarrollo de este trabajo investigación. De acuerdo con Klügl & Bazzan (2012), en todos estos *frameworks*, los elementos de la simulación, como los agentes, las interacciones y el entorno, deben ser modelados por separado y unidos en el

momento de la ejecución de la simulación, siguiendo el enfoque ascendente de la técnica del MSBA.

*"...con respecto a los tipos de comportamientos de los Agentes, todas las herramientas abordan los agentes reactivos y ninguno apoya directamente la planificación u otras tareas cognitivas. Esto sólo se logra con kits de herramientas específicos y no con los marcos generales mencionados. Sin embargo, especialmente para la simulación social de sistemas antropológicos, las características para modelar estados mentales en agentes son altamente deseables"* (Klügl & Bazzan, 2012).

## Swarm

Swarm ([http://www.swarm.org/wiki/Swarm\\_main\\_page](http://www.swarm.org/wiki/Swarm_main_page)) es una de las primeras herramientas para simular sistemas complejos. Permite realizar la recopilación y el análisis de datos, visualizar y controlar los parámetros del modelo, pero no proporciona una representación predeterminada explícita del entorno. Las bibliotecas originales se basaban en Objective-C, pero actualmente también se puede usar Java. Swarm ofrece la posibilidad de que un agente sea un enjambre (*swarm*) en sí mismo, es decir, el comportamiento de este agente surge del comportamiento de los agentes que lo integran. Esto permite que los modelos jerárquicos se puedan construir agrupando *ensambles* (Klügl & Bazzan, 2012).

## Repast

Repast ([http://repast.sourceforge.net/repast\\_3/](http://repast.sourceforge.net/repast_3/)), acrónimo de Recursive Porous Agent Simulation Toolkit, es una plataforma basada en Java que proporciona una biblioteca de clases para las tareas más comunes asociadas con la implementación de un SMA. Incluye algunas herramientas útiles para el dominio de las ciencias sociales, como el análisis de redes. Recientemente, se introdujo una herramienta de modelado visual basada en gráficos de estado, Repast Symphony.

## MASON

MASON es una biblioteca basada en Java que permite simulaciones a gran escala. Es compacta, lo que permite trabajar mejor en aplicaciones que demandan rendimiento, pero requiere capacidad de programación. MASON permite visualización bidimensional y tridimensional, separada del núcleo de la simulación (Luke et al., 2005).

## NetLogo

NetLogo (<https://ccl.northwestern.edu/netlogo/>) es una herramienta amigable, estable y completa que permite a los agentes moverse, comunicarse entre ellos, así como el uso de agentes reactivos y cognitivos. En un escenario de NetLogo, los agentes (*turtles*), que pueden llegar a ser miles, pueden moverse sobre una cuadrícula de agentes estacionarios (parches). La creación de la interfaz gráfica es facilitada por el propio entorno, lo que permite la inicialización de variables y la definición de gráficos que presentan datos en tiempo real. Adicionalmente permite: i) crear enlaces entre agentes para construir agregados, redes y gráficos de agentes; ii) vistas 2D y 3D del modelo; iii) control de velocidad de simulación; iv) uso de monitores, que permiten inspeccionar y controlar a los agentes.

NetLogo presenta tres interfaces: 1) un editor para programación, 2) una interfaz para visualizar el entorno y cambiar sus parámetros, y 3) una tercera interfaz que contiene documentación estructurada. NetLogo es ampliamente utilizado en trabajos académicos y de investigación, ya que es un lenguaje con estructura simple, documentación extensa, buenos tutoriales y una gran biblioteca de modelos preexistentes (*Models Library*) lo que lo han hecho cada vez más popular (Lima et al, 2009).

En relación a las herramientas de MSBA, Lima et al. (2009) concluyen que cuanto más grandes son las facilidades proporcionadas por las herramientas y cuanto más cercano e intuitivo es el lenguaje utilizado para construir los modelos, más corto es el tiempo de aprendizaje de las mismas, aunque, las posibilidades de construir diferentes modelos son más restringidas. De esta forma, la mejor herramienta es la que presenta la mejor relación entre facilidad y flexibilidad, según las necesidades específicas de cada usuario o problema.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# 3

## Trabajos Relacionados

### 3.1 Sistemas Clínicos de Ayuda a la Decisión (SCAD)

Por lo general, los Sistemas de Ayuda a la Decisión (SAD) intentan dar soporte a los responsables de la toma de decisiones en los procesos de recopilar e interpretar información y en la construcción de una base sólida sobre la que decidir. A su vez, en la asistencia sanitaria, los SCAD se consideran una categoría importante de los Sistemas de Información en salud, diseñados para mejorar la toma de decisiones clínicas. Cuando éstos se utilizan apropiadamente, tienen el potencial de cambiar la forma de pensar y de realizar diagnósticos en Medicina. Las implicaciones positivas de su uso como medio para contribuir a la mejora de la asistencia sanitaria, son algunos de los factores que hacen indiscutible su relevancia y su interés, especialmente en lo que se refiere a mejores resultados en los diagnósticos de pacientes (Berner, 2007). Por tanto, este tipo de sistemas deben construirse para ayudar en la toma de decisiones médicas en base a datos, y al uso de técnicas bien fundamentadas.

Los SCAD adquieren datos del paciente como entrada, y devuelven evaluaciones y recomendaciones específicas del paciente, como diagnósticos o tratamientos, mediante el uso de modelos basados en el conocimiento de los procesos de atención médica. Por lo tanto, un SCAD está diseñado para ayudar a los profesionales de la atención médica a tomar decisiones oportunas sobre sus pacientes, y se pueden desarrollar en base al conocimiento de los expertos, al análisis de datos históricos o la evidencia clínica (Greenes et al., 2011).

En el ámbito de la salud, a diferencia de los primeros sistemas expertos en los cuales se pretendía simular la forma de pensar de un experto, los SCAD actuales son contruidos para asistir a los profesionales en su propia toma de decisiones y estos tienen el papel de filtrar o rechazar informaciones que no consideren útiles. El soporte a la toma de decisiones, se basa en procesos realizados por algoritmos sofisticados que utilizan bases de conocimiento, y las mejores prácticas relacionadas con el problema que se aborda en cada caso (Dinevski et al., 2011).

El diseño de los SCAD varían mucho en función de los beneficios que se pretenden obtener con su uso: por ejemplo la prevención de errores médicos, la eficacia clínica de los tratamientos, funcionalidad, provisión de atención médica de calidad, etc. Tradicionalmente, los SCAD han sido evaluados en función de su tarea clínica objetivo tales como: asistencia diagnóstica, consultoría, selección de pruebas, alertas y recordatorios, recuperación de información relevante a través de Internet u otras bases de conocimiento, reconocimiento e interpretación de imágenes, prevención, triaje, sistemas expertos de laboratorio o gestión de enfermedades crónicas. Los más recientes utilizan Registros Médicos Electrónicos (EHR, *Electronic Health Records*) para proporcionar a los expertos datos para el análisis. Sim y Berlín (Sim et al., 2003) consideraron la amplia gama de aspectos de los SCAD y sugirieron 5 ejes clave para caracterizarlos. Estos son ilustrados en la Figura 3.1. Las tareas clínicas de eje 1 (Entorno clínico) marcadas con un \* en la Figura 3.1 son las mencionadas anteriormente.

Wright et al. (2011) clasifican los SCAD en función de su finalidad, incluyendo sistemas de diagnóstico y tratamiento, prevención y cribado, y detección y gestión de enfermedades crónicas. En (Kong et al., 2008) los SCAD se agrupan en función las características de sus componentes esenciales: la base de conocimiento y el motor de inferencia. Desde el punto de vista de la base de conocimiento, se pueden distinguir cuatro esquemas: de procedimiento, reglas, gráfico o red y estructurado. En términos de su motor de inferencia predominante, los SCAD pueden basarse en reglas, redes semánticas o en medidas estadísticas (clasificadores). Sobre la base de esa taxonomía, Seixas et al. (2014) completan una revisión exhaustiva de los SCAD basados en redes semánticas. Finalmente, Sheikhtaheri et al. (2014) revisan los SCAD basados en reglas, en sistemas expertos y en redes neuronales. SMA y MSBA han sido otras de las tecnologías utilizadas en los SCAD (Macal et al., 2005). En la siguiente sección profundizaremos en este punto.

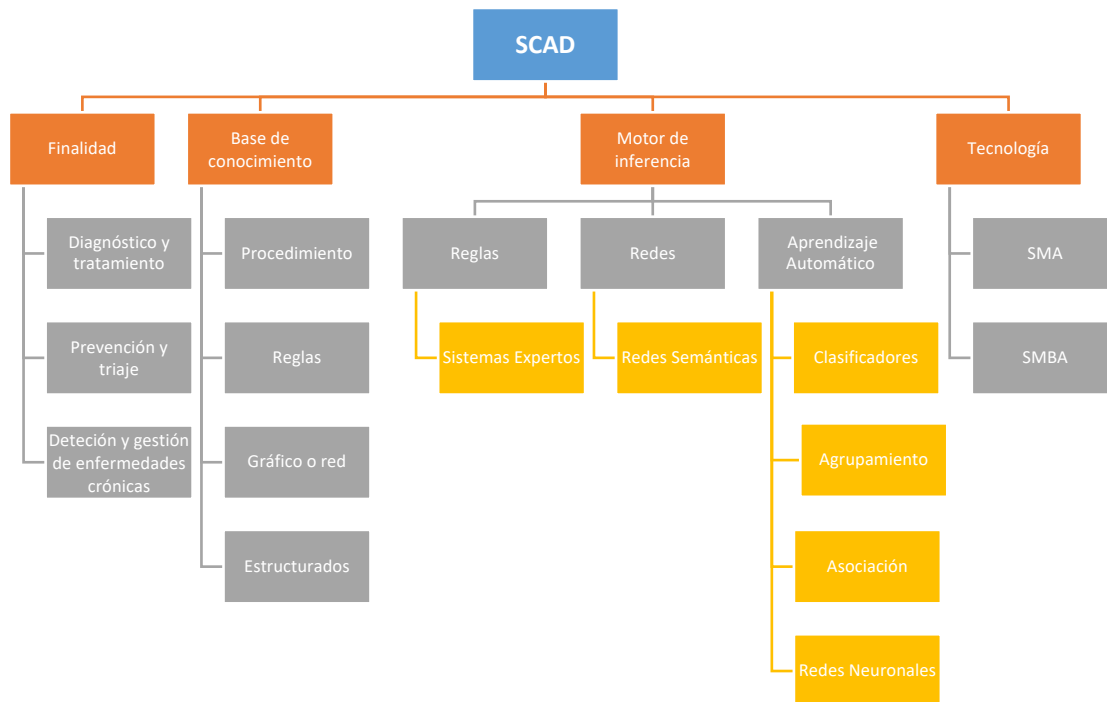


**Figura 3.1.** Ejes de caracterización de los SCAD (Sim & Berlin, 2003).

La mayoría de las primeras propuestas de SCAD (Hardin et al., 2007) utilizaban sistemas expertos basados en reglas (Riss et al., 1988; Shortliffe et al., 1975). En estos casos, los modelos basados en el conocimiento estaban compuestos de conjuntos de hechos y reglas asociadas con éstos, que a menudo se expresaban mediante reglas "IF-THEN" y se desarrollaban teniendo en cuenta el conocimiento experto humano. Un ejemplo temprano de un sistema experto basado en reglas fue MYCIN (Shortliffe et al., 1975), que utilizó sus reglas para identificar microorganismos que causaban bacteriemia y meningitis. Estos sistemas requerían una gran cantidad de conocimiento previo por parte de los componentes de la toma de decisiones, con el fin de proporcionar respuestas correctas.

Hoy en día, la mayoría de los SCAD utilizan herramientas de minería de datos. Estos sistemas no requieren conocimientos previos por parte de las personas responsables de la toma de decisiones. Estos están diseñados para encontrar patrones y nuevas relaciones en un conjunto de datos dado, y luego aplican este conocimiento recién descubierto a un nuevo conjunto de datos (Shirabad et al., 2012). De esta forma, los métodos de minería de datos pueden extraer de manera autónoma, sin supervisión humana, todo el conocimiento que está incrustado en una base de datos, proporcionando un soporte completo del ciclo de vida del análisis de datos. Se han utilizado ampliamente técnicas como el agrupamiento, la clasificación o el razonamiento basado en reglas lógicas y de asociación. La Figura

3.2 organiza los tipos de SCAD identificados por los autores antes citados, de acuerdo con la finalidad, la base de conocimiento, el motor de inferencia y el abordaje tecnológico empleados.



**Figura 3.2.** Organización de los SCAD.

### 3.2 SCAD basados en Agentes

Un agente es una entidad software autónoma, capaz de interactuar con otros agentes y adaptar su comportamiento a un entorno cambiante. Cada agente persigue sus propios objetivos y sus interacciones. La autonomía, la reactividad y la proactividad son tres características que permiten a los agentes operar en estos entornos. Estas características básicas de los agentes se pueden ampliar con: la sociabilidad, la capacidad de los agentes para comunicarse entre ellos e incluso colaborar y trabajar juntos para lograr un objetivo común; y el aprendizaje, los agentes aprenden en términos de sus observaciones para mejorar su desempeño con el tiempo. Como mencionamos en el capítulo anterior, un SMA está compuesto por múltiples Agentes que, a través de la colaboración y las interacciones, logran los objetivos generales del sistema. El MSBA utiliza agentes que interactúan entre sí para crear un modelo dinámico de trabajo de un sistema real (Paranjape et al., 2010). Los sistemas de salud están basados en acciones e interacciones humanas, por lo que la capacidad de MSBA para representar esto lo convierte en un enfoque atractivo.



Entre los SCAD basados en tecnologías de agentes, se han identificado dos grupos diferentes: i) aquellos que modelan un flujo de trabajo médico y ubican al paciente dentro de este procedimiento, tales como (Isern et al., 2008; Chennaoui et al., 2014; Taboada et al., 2011; Wimmer et al., 2016); ii) aquellos que utilizan una base de conocimiento de ejemplos o base de datos para dar una respuesta al usuario al que van destinados (médicos, pacientes, etc.). Estos utilizan comúnmente un modelo de decisión distribuido, como por ejemplo (Shirabad et al., 2012; Yilmaz et al., 2013; González-Vélez et al., 2009; Sokolova et al., 2012; Sokolova et al. 2009). La Tabla 3.1 reúne las referencias antes citadas en los dos grupos.

**Tabla 3.1.** SCAD basados en tecnologías de Agentes.

|  |   |
|--|---|
| <b>Grupo 1:</b> Modelan un flujo de trabajo médico y ubican al paciente dentro de este procedimiento | Isern et al. , 2008<br>Chennaoui et al., 2014<br>Taboada et al, 2011<br>Wimmer et al., 2016                                   |
| <b>Grupo 2:</b> Utilizan un modelo de decisión distribuido, a partir de una base de datos            | Shirabad et al., 2012<br>Yilmaz et al., 2013<br>González-Vélez et al., 2009<br>Sokolova et al., 2012<br>Sokolova et al., 2009 |

A continuación se describen con mayor profundidad algunos de estos trabajos. Isern et al. (2008) describen la plataforma basada en agentes K4Care, que propone un nuevo modelo de *Home Care* para apoyar la prestación de servicios de atención a un paciente que requiere asistencia a domicilio. La arquitectura propuesta trata especialmente con la creación de los Planes de Intervención Individual (PII) y su ejecución. Los PII son planes totalmente personalizados que tienen en cuenta las características clínicas y sociales del paciente, así como una descripción precisa del conocimiento médico geriátrico estandarizado disponible en las guías de prácticas clínicas (conocidos como Planes de Intervención Formal). La representación, creación y ejecución de los PII en una Unidad de Atención domiciliaria son tareas complejas que deben ser realizadas por diferentes tipos de actores. Los agentes inteligentes y autónomos del sistema coordinan sus actividades, con el fin de garantizar una ejecución automática y eficiente de todos los pasos incluidos en el tratamiento planteado para un paciente en particular. La aplicación está basada en la web y tiene tres módulos principales: la capa de conocimiento, la capa de abstracción de los datos y la plataforma basada en agentes K4Care.

De acuerdo con Chennaoui et al. (2014) los trabajos que tratan el tema de la gestión de servicios de emergencia, suelen centrarse en un problema muy específico. Siguiendo esta línea de investigación, estos autores emplearon el enfoque SMA para desarrollar una aplicación que tratara el problema de la gestión de los servicios pre-hospitalarios del servicio de emergencia en la Corporación "Urgences-Santé de Québec" (Canadá). El enfoque empleado se basa en el "paradigma de reactividad" donde el ciclo de decisión es incremental e iterativo. El tiempo de un ciclo elemental es la suma del tiempo requerido para detectar los cambios y comprender la situación, para a continuación decidir qué acción tomar y finalmente implementar las acciones acordadas. El SMA ha sido diseñado como una organización social basada en meta-modelos, donde cada agente juega un papel específico de acuerdo a su capacidad. El objetivo del sistema no es la búsqueda absoluta de la optimización, sino más bien satisfacer mejor todas las restricciones en el entorno estudiado y mejorar su rendimiento general.

Dentro de este mismo dominio de aplicación, Taboada et al. (2011) propusieron desarrollar un SAD para de ayudar a los administradores y jefes del servicio de urgencias de los hospitales utilizando MSBA. Para describir la compleja dinámica de un departamento de emergencia se utilizó esta tecnología, mediante la cual el comportamiento del sistema surge como resultado de las acciones e interacciones, a nivel local, de los diferentes agentes que representan a los actores humanos (pacientes y personal de emergencias), los servicios y otros sistemas reactivos involucrados.

MET3 (Shirabad et al., 2012) es un SCAD basado en un SMA que ayuda a los médicos con el diagnóstico, el tratamiento y la búsqueda de evidencias para respaldar su decisión. MET3 usa un proceso de decisiones clínicas basado en hipótesis que implica tres etapas: recopilación de datos, formulación y evaluación del diagnóstico, y finalmente planificación del tratamiento. El objetivo de MET3 era el diseño de un SCAD integrador que proporcionara un soporte que abarcara todo el proceso de toma de decisiones. La arquitectura de MET3 combina principios del diseño basado en ontología con arquitectura de múltiples agentes, y permite su integración con el sistema externo de información hospitalaria a través de mensajes formateados de acuerdo al estándar HL7. Los agentes responsables del diagnóstico y el tratamiento se basan en modelos de decisión especializados (Farion et al., 2010), obtenidos mediante la aplicación de técnicas de minería de datos.

En (Yilmaz et al., 2013) se propone una arquitectura genérica multiagente para el desarrollo de sistemas información de salud. El objetivo, entre otros, es que con el apoyo de esta arquitectura, la brecha cognitiva entre médicos con experiencia y médicos sin experiencia pueda ser compensada. La arquitectura permite almacenar

registros electrónicos de pacientes utilizando ontologías OWL, compartir registros de pacientes entre hospitales y proporcionar la experiencia de los médicos para ayudar a tomar decisiones. El modelo de decisión se basa en reglas, pero tiene la capacidad de aprender y evolucionar. Se emplean sistemas de codificación y ontológicos tales como *International Classification of Diseases*, *Unified Medical Language System*, HL7, *Logical Observation Identifiers Names and Codes* y *Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms*, colaborando así con la estandarización de los sistemas del área médica. Para la evaluación de la propuesta, los autores también describen un sistema para el dominio dental implementado conforme a esta arquitectura.

González-Vélez et al. (2009) describen HEALTHAGENTS, un SAD distribuido basado en agentes para el diagnóstico y la predicción de tumores cerebrales. Su objetivo era mejorar la clasificación de los tumores cerebrales. Para ello utilizaban agentes inteligentes que conectaban de forma segura una red de centros clínicos. HEALTHAGENTS empleaba métodos de aprendizaje automático, con el fin de proporcionar los mecanismos computacionales que permitieran inferir el conocimiento en un modelo formal, a partir de datos específicos de tumores cerebrales.

Finalmente, en (Sokolova et al., 2012) y (Sokolova et al., 2009) se presentaba un sistema basado en agentes para la evaluación del impacto ambiental sobre la salud humana. Su objetivo principal era ayudar a las autoridades responsables de salud ambiental en la toma de decisiones. El sistema estaba dividido en tres capas que llevaban a cabo las tareas de: fusión de información, descubrimiento de patrones y toma de decisiones, respectivamente. Los patrones descubiertos se utilizaban como base para la toma de decisiones en tiempo real.

Tomando como referencia la clasificación expuesta en la Tabla 3.1, nuestro sistema podría categorizarse dentro del último grupo. Aunque, y después de una extensa revisión de la literatura, no hemos encontrado otros SCAD basados en tecnologías de agentes, en nuestro dominio de aplicación, el diagnóstico de la meningitis.

Como indicamos en el Capítulo 1, otro de los objetivos de nuestro sistema consistía en su utilización como un simulador para validar la efectividad del sistema en el diagnóstico de la meningitis. En el ámbito de la simulación de sistemas de salud, los tres enfoques principales utilizados son: la simulación de eventos discretos, los sistemas dinámicos (Macal, 2016; Almagoshi, 2015) y el MSBA. Como mencionamos anteriormente, el MSBA utiliza agentes software que interactúan entre sí para crear un modelo dinámico de trabajo de un sistema real. Esta técnica permite capturar el comportamiento dinámico de los sistemas reales, proporcionar

una descripción natural de los mismos, así como diseñar estructuras de simulación modulares y flexibles a los cambios (Bonabeau, 2002).

En el área de la salud, las simulaciones basadas en agentes se ocupan, entre otros, de los siguientes dominios de aplicación: educación médica (Duan et al., 2013) (Weitzel et al., 2005), simulaciones de atención o cuidados (Silverman et al., 2015; Kalton et al., 2016; Sokolova et al., 2012), epidemiología (Wasik et al. al., 2014), o evaluación del impacto de un tratamiento particular (Taboada et al., 2013; Tian et al., 2014; Wang et al., 2013) (Tabla 3.2).

En lo referente a la educación médica, y de acuerdo con (Weitzel et al., 2005), el diagnóstico médico se puede ver como una tarea que permite a los médicos hacer predicciones sobre las características de situaciones clínicas y determinar el curso de acción apropiado. Este tipo de razonamiento es una competencia clave de los médicos. Encontrar maneras de ayudar a los estudiantes a convertirse en profesionales eficientes es, así mismo, un elemento central para los educadores médicos. Los sistemas de simulación orientados al aprendizaje proporcionan a los estudiantes y médicos principiantes oportunidades para practicar en escenarios críticos, con el fin de ayudar a los profesionales de la salud en el problema del diagnóstico. En esta línea, Weitzel et al., (2005) emplearon una red neuronal artificial para predecir la clasificación de casos de meningitis.

**Tabla 3.2.** SCAD basados en MSBA.

|  |  |
|--|--|
| Grupo 1: Educación médica                                    | Duan et al. , 2013<br>Weitzel et al., 2005                             |
| Grupo 2: Simulaciones de Cuidado                             | Silverman et al., 2015<br>Kalton et al., 2016<br>Sokolova et al., 2012 |
| Grupo 3: Epidemiología                                       | Wasik et al. al., 2014   |
| Grupo 4: Evaluación del impacto de un tratamiento particular | Taboada et al., 2013<br>Tian et al., 2014<br>Wang et al., 2013         |

Kalton et al., (2016) han empleado el MSBA para modelar la interacción y coordinación de acciones entre pacientes, médicos, servicios sociales y de justicia penal, en un complejo ecosistema de atención para pacientes con trastornos

mentales graves y persistentes. El modelo fue construido con el software de simulación AnyLogic. La simulación se aplicó para evaluar cómo las tecnologías de coordinación de la atención en áreas específicas, influirían sobre el rendimiento del sistema de atención a estos pacientes, así como para dar soporte al análisis de posibles cambios. Durante el curso de las simulaciones, se realizó un seguimiento del estado de salud mental y física de los pacientes y de sus entornos físicos (vivienda, empleo, familia, nivel de financiación, disponibilidad de personal, etc.). Los pacientes, los proveedores de atención y otros actores están representados como agentes en el modelo. Distintos factores en el entorno dictan la frecuencia y la efectividad de las interacciones entre pacientes y proveedores de atención. Los resultados presentados en el artículo son preliminares, y aunque la construcción del modelo básico parece ser aceptable, las conclusiones de los autores indican que el modelado de las diferentes políticas, recursos y enfoques de financiación deben ser explorados más a fondo.

En el grupo de los sistemas diseñados para evaluar el impacto de un tratamiento o procedimiento particular se encuentra (Taboada et al., 2011). En este trabajo, y siguiendo las premisas del MSBA, se desarrolló un sistema para modelar y validar los procesos de atención de un servicio de emergencias hospitalarias. Utilizando NetLogo, se desarrolló una simulación inicial de los desplazamientos de pacientes a través de un escenario de un servicio de emergencias simplificado, el cual incluía: admisiones, triaje, salas de espera y áreas de diagnóstico y tratamiento. Nuestro sistema, en su vertiente de simulador, también podría incluirse en el grupo de trabajos que evalúan el impacto de un tratamiento o diagnóstico médico, teniendo en cuenta la evolución del paciente o la enfermedad (validación de los diversos modelos de decisión construidos para las diferentes etapas del diagnóstico de la meningitis).

### **3.3 SCAD para el diagnóstico de enfermedades**

Tal y como mencionamos anteriormente, nuestra revisión de la literatura muestra que hay una gran cantidad de SCAD en entornos de atención médica muy diferentes. En línea con las características de nuestra propuesta, nuestro interés se centra en aquellos SCAD que se han diseñado y/o utilizado para el diagnóstico de patologías. En este ámbito encontramos algunas propuestas de marcos de trabajos genéricos que podrían usarse para el diagnóstico y el tratamiento de diferentes patologías, algunos de los cuales ya fueron descritos en la sección anterior (Shirabad et al., 2012; Yilmaz et al., 2013; Isern et al., 2008, Liang et al, 2019).

Sin embargo, la mayoría de los trabajos en este ámbito se centran en sistemas o aplicaciones ad-hoc, que se han desarrollado para dominios de aplicación específicos. Dentro de estos, son especialmente relevantes para nuestra revisión, aquellos que usan modelos predictivos o clasificadores como el núcleo del sistema. Hay numerosas referencias de SCAD para diagnóstico de enfermedades que utilizan técnicas de minería de datos, por ejemplo: trastornos del equilibrio (Exarchos et al., 2016), demencia y enfermedad de Alzheimer (Seixas et al., 2014), diabetes (Caballero-Ruiz et al., 2017; Han et al., 2008), asma (Farion et al., 2010), rinitis alérgica (Christopher et al., 2015), arritmia (Emina et al., 2016), glaucoma (Huang et al., 2010), apnea del sueño (Ting et al., 2014), cáncer (Chao et al., 2014; Aloraini, 2012; Takada et al., 2012), enfermedades hepáticas (Abdar et al., 2017) o enfermedades cerebrovasculares (Yeh et al., 2011). De entre éstos, los trabajos descritos en (Huang et al., 2010), (Farion et al., 2010), (Ting et al., 2014), (Chao, 2014), (Takada et al., 2012), (Han et al., 2008), (Aloraini, 2012), (Emina et al., 2016), (Exarchos et al., 2016), (Caballero-Ruiz et al., 2017), (Yeh et al., 2011), (Abdar et al., 2017) utilizan, al igual que nuestro sistema, diferentes clasificadores basados en AD. A continuación describimos brevemente algunos de ellos.

Huang et al. (2010) utilizan un AD para diagnosticar glaucoma en la población china de Taiwán. El objetivo era evaluar la capacidad de diagnóstico de los parámetros de GDx VCC para la detección de esta enfermedad. Para ello construyen un árbol de clasificación y regresión (CART) utilizando una base de datos con 146 registros de pacientes. En relación al rendimiento del modelo propuesto, la mejor precisión, sensibilidad y especificidad fueron de 0,890, 0,958 y 0,824 respectivamente. Para comparar el rendimiento del árbol, también se utilizó el método de regresión logística. Los autores concluyeron que el árbol de clasificación basado en los datos de GDx VCC podría usarse para mejorar el diagnóstico de glaucoma en la población china, pero para su aplicación clínica exacta se debería volver a analizar con una muestra de estudio más grande y sin sesgos.

En (Farion et al., 2010) se propuso un AD para predecir la gravedad de la exacerbación del asma pediátrica en un departamento de emergencias. El modelo distinguió entre exacerbaciones leves y moderadas/graves que correspondían a dos opciones de tratamiento principales. En este caso, el estudio utilizó los registros de 362 pacientes y se empleó el algoritmo C4.5 para construir cuatro modelos de decisión considerando diferentes enfoques para el pre-procesamiento de los datos. Los mejores resultados mostraron un AUC de 0,83, sensibilidad de 0,84 y especificidad de 0,71. El principal inconveniente de este trabajo fue quizás el pequeño tamaño de los datos analizados.

En (Ting et al., 2014), se empleó un modelo de AD con el fin de obtener una fórmula de predicción clínica para la apnea obstructiva del sueño en Taiwan. El algoritmo de árboles de decisión de Microsoft (MSDT) se utilizó para desarrollar una fórmula de predicción derivada de tres características. El estudio recopiló 650 registros de pacientes, y MSDT presentó el valor más alto en precisión general, 0,96 y AUC, 0,98, en comparación con otros seis modelos de predicción (*Random Tree*, J48 y otros). El modelo resultó ser una buena herramienta para ayudar a priorizar a los pacientes en la realización de las costosas pruebas de diagnóstico, así como para evitar un diagnóstico en sujetos con una baja probabilidad de tener la enfermedad.

Quizás la patología más ampliamente analizada debido a su incidencia y gravedad es el cáncer, y más específicamente el cáncer de mama. En la literatura hemos encontrado numerosos trabajos. En (Takada et al., 2012) se empleó un ADTree para desarrollar un nuevo modelo matemático para predecir la metástasis de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama primario. Este modelo utilizó información clínico-patológica preoperatoria de 465 pacientes, y el modelo obtenido mostró una buena precisión (ROC de 0,772) para predecir la metástasis ganglionar.

En (Aloraini, 2012) un estudio comparó diferentes algoritmos de aprendizaje de clasificación para predecir formas benignas o malignas de cáncer de mama. El conjunto de datos sobre el cáncer de mama de Wisconsin se utilizó para comparar cinco algoritmos de aprendizaje diferentes: redes bayesianas, clasificador *Näive Bayes*, J4.8, ADTree y *multi-layer neural network*, siendo las redes bayesianas el mejor en términos de precisión.

En (Chao et al., 2014) los autores también se centraron en identificar los mejores algoritmos para la detección temprana del cáncer de mama. El objetivo era utilizar modelos predictivos para descubrir las relaciones entre ciertas variables independientes y las tasas de supervivencia en esta enfermedad. Los experimentos fueron realizados con un conjunto de datos de 1.340 registros y tres modelos de clasificación diferentes: Máquinas de Vectores de Soporte (MVS), Regresión Logística y el C5.0, siendo MVS el mejor de ellos.

En la mayoría de los modelos predictivos desarrollados, como los anteriores, la precisión se considera la medida principal para la evaluación del desempeño. Sin embargo, en (Park et al., 2013), los autores afirmaron que la estabilidad, es decir, la solidez del rendimiento para modelar la variación de parámetros, también se vuelve esencial. La razón era que un modelo estable podría beneficiar a los especialistas médicos que tenían poca experiencia en el ajuste del modelo. Para ello, se realizó un estudio comparativo de tres modelos predictivos para el pronóstico de



la supervivencia al cáncer de mama: ANN (red neuronal artificial), MVS y SSL (Aprendizaje Semi-Supervisado). Después de evaluarlos, los autores sugirieron que el modelo SSL era el mejor candidato que los profesionales médicos podían emplear de manera eficiente.

También se han investigado otras afecciones, como la diabetes. En (Han et al., 2008), los autores utilizaron técnicas de minería de datos con el objetivo de comprender la relación entre las diferentes características de los pacientes y su probabilidad de desarrollar diabetes, así como para descubrir las diferencias entre los pacientes que desarrollaban diabetes y los que no.

Finalmente, Emina et al. (2016) describieron un estudio en el que se proponía un clasificador RF para la clasificación de la señal de latidos del ECG en el diagnóstico de arritmia cardíaca. El trabajo empleó dos bases de datos diferentes de 48 y 75 registros respectivamente, y obtuvo una precisión general de 0,99 en ambos conjuntos.

En términos de comparaciones con nuestro trabajo, podemos observar que todos los enfoques anteriores tienen un tamaño de base de datos más pequeño que nuestro conjunto de datos y, en algunos casos, muy bajo, lo que puede limitar la generalidad del modelo de decisión construido y los resultados de la validación.

La Tabla 3.3 reúne de forma resumida las referencias de aplicaciones de SCAD que utilizan modelos predictivos en el ámbito de la atención médica para diferentes enfermedades, la técnica empleada y la cantidad de registros utilizados para generar y validar los modelos, citadas en este apartado.

**Tabla 3.3.** SCAD que usan modelos predictivos para diagnóstico de enfermedades.

| Referencia          | Técnicas Empleadas / Número de registros  | Objetivos   |
|---------------------|---|---|
| Ting et al., 2014   | Microsoft Decision Trees (MSDT), Decision Stump, J48, Simple CART, Random Tree<br>650 | Obtener un sistema de predicción para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño de moderada a severa  |
| Farion et al., 2010 | C4.5<br>362   | Desarrollar una herramienta de decisión autónoma para predecir la gravedad (leve/moderada-grave) de la exacerbación del asma pediátrica en un servicio de urgencias |



|                             |   |   |
|-----------------------------|---|---|
| Huang et al., 2010          | CART<br>146   | Evaluar la capacidad de diagnóstico de los parámetros medidos de GDx VCC para el glaucoma, en la población China y de Taiwán  |
| Han et al., 2008            | CHAID, ID3<br>768   | Comprender la relación entre las características de los diferentes pacientes y su probabilidad de desarrollar diabetes  |
| Aloraini, 2012              | Bayesian Network, Naïve Bayes, Decision trees J4.8, ADTree, Multi-layer Neural Network            | Comparar diferentes algoritmos de aprendizaje de clasificación para predecir formas benignas o malignas de cáncer de mama   |
| Chao et al., 2014           | Support Vector Machine, Logistic Regression, C5.0 DT.<br>1721                                     | Identificar los mejores algoritmos para la detección temprana del cáncer de mama, y usar modelos predictivos para descubrir las relaciones entre ciertas variables independientes y las tasas de supervivencia en esta enfermedad |
| Takada et al., 2012         | ADTree<br>465   | Desarrollar un nuevo modelo de minería de datos para predecir la metástasis de los ganglios linfáticos axilares (AxLN), en el cáncer de mama primario   |
| Exarchos et al., 2016       | Decision Tree, Adaboost<br>985  | Desarrollar una herramienta de recomendación y un SAD de diagnóstico para doce trastornos del equilibrio.   |
| Caballero-Ruiz et al., 2017 | C4.5<br>25  | Desarrollar un SCAD para gestionar el tratamiento de pacientes con diabetes gestacional   |
| Christopher et al., 2015    | Association Rule CBA-RG<br>872  | Desarrollar un sistema de apoyo a la decisión clínica para ayudar a los médicos noveles en el diagnóstico de la rinitis alérgica  |
| Seixas et al., 2014         | Bayesian Network<br>1557+247 (Dementia)<br>1094+181 (Alzheimer)<br>67 (Mild Cognitive Impairment) | Desarrollar un modelo de decisión de red bayesiana para apoyar el diagnóstico de demencia, enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve   |
| Emina et al., 2016          | Random Forest<br>48+75  | Desarrollar una herramienta para la detección y diagnóstico de arritmia cardíaca a partir de señales de ECG   |
| Yeh et al., 2011            | Decision tree, Bayesian classifier, back propagation network<br>493                               | Aplicar la tecnología de clasificación para construir un modelo predictivo óptimo de la enfermedad cerebrovascular  |
| Abdar et al., 2017          | Boosted C5.0, CHAID<br>583  | Desarrollar métodos de diagnóstico asistidos por computadora para la detección de enfermedades hepáticas  |

### 3.4 SCAD en Meningitis

En relación con el diagnóstico de la meningitis, y tras una extensa revisión de la literatura, se han encontrado algunos SCAD. Los mapas cognitivos difusos (Mago et al., 2012), el razonamiento basado en casos (*Case Base Reasoning*, CBR) (Ocampo et al., 2011), los conjuntos aproximados (*Rough Sets*) (Revett et al., 2006; Gowin et al., 2017), las redes neuronales (Neural Networks) (Weitzel et al., 2005) o la programación genética y los árboles de decisión (D'Angelo et al., 2019) son algunas de las técnicas que éstos utilizan.

En (Mago et al., 2012) se describe un SCAD para predecir la probabilidad de meningitis en lactantes y niños pequeños (2 meses a 7 años) de áreas semiurbanas de la India. La herramienta, como mencionamos anteriormente, utiliza mapas cognitivos difusos como técnica de modelado y representación del conocimiento. Los mapas cognitivos difusos son una representación simbólica para la descripción y el modelado de sistemas complejos en términos de conceptos, donde cada concepto representa un estado o una característica del sistema que interactúan dinámicamente entre sí. Como en nuestro caso, el objetivo fue proporcionar una herramienta para ayudar a los médicos que trabajan con restricciones de infraestructura y económicas. Sin embargo, en este enfoque, a diferencia de nuestro trabajo basado en el análisis de datos, la definición de los conjuntos difusos se basa en el criterio del experto (los conjuntos difusos y la función de pertenencia son definidos de forma intuitiva por el experto). Este hecho, unido al tamaño reducido de los conjuntos de entrenamiento y validación (40 y 16 casos), puede comprometer la validez de los resultados obtenidos (sensibilidad 0,83 y especificidad 0,80). Además, el sistema no discrimina entre meningitis bacteriana y viral y no es posible su uso con adultos o niños con más de siete años. Este aspecto es importante debido a que como resultado de la protección de las vacunas actuales, la edad promedio en la que se diagnostica la meningitis bacteriana ha cambiado de 15 meses a 25 años (Mago et al., 2012).

CBR es la principal técnica de representación de conocimiento utilizada en (Ocampo et al., 2011). Éste trabajo se centra en la construcción de un SCAD para el diagnóstico de la meningitis bacteriana aguda. El trabajo proporciona una comparación entre tres prototipos: el primero usa CBR, el segundo CBR y un sistema experto basado en reglas y el último un sistema experto con un motor de inferencia bayesiano. Estos trabajos, a diferencia de nuestro enfoque, utilizan como entrada algunos signos y síntomas obtenidos de las pruebas médicas invasivas y, por lo tanto, no están indicados para un diagnóstico temprano; además, están destinados únicamente a pacientes pediátricos. En relación con los resultados, los prototipos mostraron una buena precisión (mayor del 0,90) y el segundo prototipo

presentó la mejor tolerancia o robustez en presencia de información parcial (alrededor de 0,80). Sin embargo, los prototipos basados en CBR utilizaron una base de casos de diagnóstico "virtual" de sólo 216 casos. Estos eran generados aleatoriamente a partir de una base de datos real de 10.000 pacientes pediátricos y luego validados por expertos médicos. Además, para la evaluación del rendimiento de los sistemas sólo se utilizaron 30 casos, extraídos de la base de casos "virtual". El reducido tamaño de las bases de casos para la construcción y la validación de los sistemas, junto con la ausencia de datos reales son las principales debilidades de este trabajo.

En (Weitzel et al., 2005) se muestra un sistema de simulación de entrenamiento médico para ayudar a los médicos noveles en el diagnóstico de la meningitis. Para la clasificación de los diferentes tipos de meningitis (7 grupos) los autores utilizan una red neuronal de retro-propagación con aprendizaje supervisado. Los algoritmos de retro-propagación son una familia de métodos utilizados para entrenar eficientemente las redes neuronales artificiales, siguiendo un algoritmo de optimización basado en gradiente que explota la regla de la cadena. La retro-propagación es un método iterativo, recursivo y eficiente para calcular las actualizaciones de pesos, con el fin de mejorar la red hasta que ésta pueda realizar la tarea para la que está siendo entrenada. Se utilizaron como variables de entrada 18 características clínicas y de laboratorio, de pacientes con meningitis (entre ellas algunas obtenidas de pruebas médicas invasivas). Para fines de entrenamiento y validación, sólo se utilizaron 135 y 15 registros respectivamente. Y en relación con los resultados, la precisión de predicción de la meningitis meningocócica es inferior a nuestro enfoque, alrededor de 0,59.

En (Revett et al., 2006) y (Gowin et al., 2017) se presentan dos enfoques para discriminar entre meningitis aséptica y bacteriana. Ambos usan una aproximación basada en la teoría de conjuntos aproximados. Esta teoría permite establecer el conjunto mínimo de atributos significativos, así como generar un conjunto de reglas para llevar a cabo la clasificación. En (Gowin et al., 2017) se aplicó la metodología original del DRSA (*Dominance-based Rough Set Approach*), o enfoque del conjunto basado en el dominio, para descubrir patrones de diagnóstico, o sea, las relaciones causa-efecto existentes en los datos de meningitis. Los patrones descubiertos fueron representados por las llamadas reglas de decisión monótonas, útiles para discriminar entre meningitis bacteriana y viral. El análisis fue llevado a cabo analizando los registros médicos de 148 niños. Se generaron 6 reglas con factores de cobertura entre 2% y 95%. Usando estas reglas, la meningitis aséptica se diagnosticó correctamente en el 95% de los casos y la bacteriana en el 98%. El conjunto de datos del segundo estudio (Revett et al., 2006) consistió en 581 registros, que después de un primer procesamiento se redujeron a 110. Este enfoque mostró una

precisión promedio de 0,86. Sin embargo, ambos estudios utilizaron parámetros obtenidos mediante pruebas invasivas y, además, utilizaron pequeños conjuntos de datos y no fueron validados adecuadamente.

D'Angelo et al. (2019) también presenta una propuesta para distinguir la meningitis vírica de la bacteriana. Esta usa la programación genética y los árboles de decisión entre otras tecnologías de aprendizaje automático. Para ello emplearon 420 instancias de un conjunto de datos publicado oficialmente, 215 casos bacterianos y 205 virales. El trabajo muestra que para el diagnóstico diferencial entre la meningitis bacteriana y la viral, es necesaria la combinación de diferentes parámetros clínicos procedentes de muestras de sangre y del LCR. En relación al diagnóstico de la meningitis bacteriana el estudio demuestra, al igual que nuestra aproximación, que los valores bajos de proteína en el LCR, en coincidencia con otros parámetros clínicos, pueden ser representativos de este tipo de meningitis. Los resultados de esta propuesta muestran un alto rendimiento, 1,0 de sensibilidad, en la detección de meningitis bacteriana. Pero, al igual que los trabajos anteriores, este enfoque sólo usa parámetros invasivos procedentes de muestras de sangre y del líquido cefalorraquídeo. Y lo más significativo, a diferencia de nuestro enfoque, es que utiliza el mismo conjunto de datos para entrenar los modelos y probarlos, lo que puede influir en el rendimiento final.

# 4

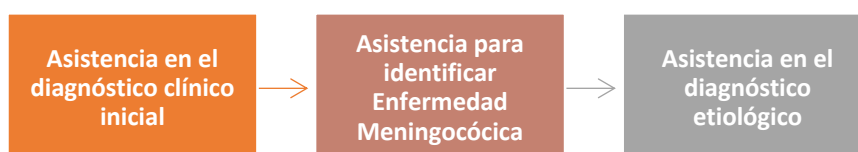
## Sistema Clínico de Ayuda a la Decisión para el Diagnóstico de la Meningitis

Como se indicó en el Capítulo 1, poder realizar un diagnóstico rápido es crucial, especialmente en los casos más graves de meningitis, que pueden terminar evolucionando en la defunción del paciente en pocas horas si no son tratados de la forma adecuada. Este trabajo presenta la propuesta de un SCAD basado en agentes que, a partir de datos médicos históricos, pueda asesorar a un médico en los procesos de decidir si un paciente tiene meningitis, su gravedad, así como el tipo de meningitis. El objetivo del sistema no es reemplazar a un experto humano, sino ofrecerle un diagnóstico basado en datos que le pueda ayudar en la tarea del diagnóstico, proporcionándole evidencias adicionales.

Los procedimientos del sistema propuesto están basados en las orientaciones de la Guía de Vigilancia Epidemiológica, GVE, brasileña para el diagnóstico y gestión de la meningitis (Brasil, 2009), brevemente descritas en el Capítulo 1. Por lo tanto, el SCAD se ha desarrollado teniendo en cuenta la realidad de la salud pública brasileña. La US donde ocurre la primera atención a un paciente sintomático puede ser desde un hospital de referencia en un área urbana, hasta un pequeño puesto de salud de atención básica ubicado en una zona rural. En éstas el SCAD puede ayudar a los profesionales en su diagnóstico, con el fin de redirigir los casos más graves a US más avanzadas. En las US urbanas, donde la cantidad de pacientes en espera

de ser atendidos suele ser grande, el SCAD también puede ser empleado para ayudar en el triaje de los pacientes, priorizando su atención.

En la Figura 4.1 se ilustran las tres funcionalidades del sistema, que son descritas a continuación. Las dos primeras están pensadas para ser utilizadas a la llegada del paciente a un centro de salud con los síntomas típicos de meningitis y antes de que se realice cualquier prueba de laboratorio. La tercera funcionalidad está prevista para ser utilizada después de la realización de la prueba quimio-citológica del LCR.



**Figura 4.1.** Funcionalidades del SCAD en el diagnóstico de la meningitis.

- **Asistencia en el diagnóstico clínico inicial:** Cuando un paciente llega a una US con los síntomas típicos, el sistema informará si el paciente es o no un caso probable de meningitis, informando también de la probabilidad del diagnóstico sugerido. Para adultos y niños mayores de un año de edad, los siguientes síntomas pueden ser indicadores de meningitis: fiebre, vómitos, convulsiones, dolor de cabeza intenso, rigidez en el cuello, señales de Kernig/Brudzinski, coma y petequias. Además, la fontanela abultada debe verificarse en niños menores de un año.
- **Asistencia para identificar la Enfermedad Meningocócica (EM):** Entre los diferentes tipos de meningitis bacteriana, la EM es el caso más grave pues tiene un significativo potencial epidémico y de mortalidad, ya que puede llevar a infecciones del torrente sanguíneo. El tratamiento antibiótico temprano es la medida más importante para reducir complicaciones. Por lo tanto, es vital descubrir estos casos lo antes posible. En el momento del triaje, el SCAD, después de sugerir que el paciente tiene meningitis, proporcionará asistencia para determinar la gravedad del caso haciendo el primer diagnóstico sobre la probabilidad del paciente tener EM, en función de la presencia de las señales clínicas observables. Cuando se encuentra un caso sospechoso de meningitis, la GVE recomienda realizar una punción lumbar para obtener el LCR. El cultivo del LCR es la prueba más fiable (estándar) para confirmar la sospecha, identificar el agente causal

e iniciar el tratamiento más adecuado de acuerdo con el tipo de meningitis. Sin embargo, la punción lumbar es altamente invasiva y solamente puede ser realizada por un médico. Además, en las áreas más aisladas puede ser difícil realizar este procedimiento y/o enviar las muestras a un laboratorio y tener los resultados a tiempo. Si el diagnóstico basado en los síntomas sugerido por el SCAD en estas dos primeras etapas está muy claro, se puede iniciar el protocolo médico establecido para el tratamiento de la meningitis, aunque ninguna prueba de laboratorio haya sido realizada. Además del tratamiento adecuado al paciente, otras medidas pueden estar indicadas, como la profilaxis de contactos más cercanos con el paciente y la notificación al Servicio de Vigilancia Epidemiológica.

- **Asistencia en el diagnóstico etiológico:** Otro aspecto crucial es identificar si la meningitis es causada por un virus o una bacteria, con el fin de proporcionar el tratamiento adecuado. Como hemos mencionado, los resultados del cultivo del LCR suelen retrasarse. Sin embargo, las pruebas químicas y citológicas pueden realizarse más rápidamente, y sus resultados podrían usarse para identificar cuál es el agente causal más probable de la enfermedad entre los más frecuentes: bacteria o virus. Por este motivo, y una vez que el sistema ha identificado un caso de meningitis y si es un caso probable de EM, el siguiente paso es utilizar los datos de la prueba quimio-citológica del LCR para confirmar este diagnóstico. El sistema sugerirá la etiología más probable de la meningitis en base a estos datos.

Actualmente, estas tres funcionalidades ya están disponibles en el SCAD. Sin embargo, una cuarta funcionalidad está prevista: la asistencia en la emisión de una alerta epidémica y notificación al Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Si hay un volumen considerable de casos de meningitis, el sistema podría emitir una alerta epidémica en base a los datos históricos de casos meningitis, teniendo en cuenta además otros factores como la época del año y la región donde se sitúan la mayoría de los casos identificados.

## 4.1 Descripción general de la arquitectura basada en agentes

La Figura 4.2 muestra la arquitectura del SCAD. En esta están presentes tres componentes inteligentes, que se han sido desarrollados para ayudar a los médicos en la toma de decisiones en las tres etapas antes mencionadas (Figura 4.1). Cada componente inteligente, triaje de la meningitis, diagnóstico de la EM y diagnóstico etiológico, utiliza un modelo de decisión (DM, *Decision Model*) como base para la predicción del diagnóstico probable. Estos son los modelos de decisión DM1, DM2

y DM3, implementados a su vez en los componentes de aprendizaje del SCAD. Estos modelos son generados a partir de los registros médicos de los pacientes almacenados en el componente EHR (*Electronic Health Records*), que se pueden actualizar y enriquecer con nuevos datos a través del componente de carga de datos históricos (*Historical Data Uploader*). Una vez generados, los modelos de decisión se guardan en el componente de almacenamiento de modelos de decisión, *DM Storage*. Además, el SCAD incluye componentes para el análisis de datos, que permiten pre-procesar datos médicos contenidos en los EHR, generar estadísticas y representarlos gráficamente. El cuadro de mandos (*dashboard*) es la interfaz del profesional sanitario, a través de la cual se introduce al sistema información sobre los síntomas observados en el paciente y se obtiene el diagnóstico.

El SCAD propuesto sigue la arquitectura clásica de un SMA, una arquitectura inherentemente distribuida que emplea múltiples agentes para realizar tareas y operaciones distintas. Esta característica está representada en el componente central, es decir, en la plataforma de agentes NetLogo.

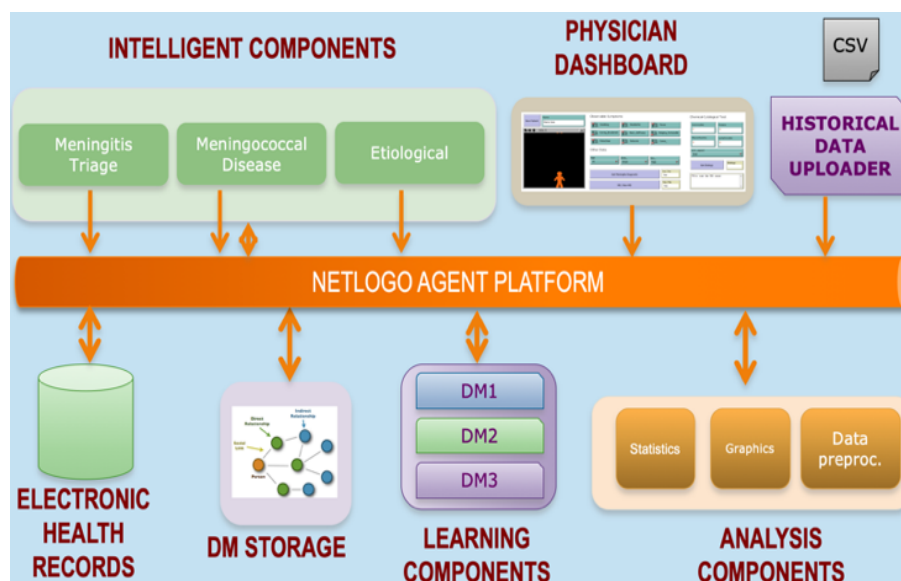


Figura 4.2. Arquitectura general del SCAD.

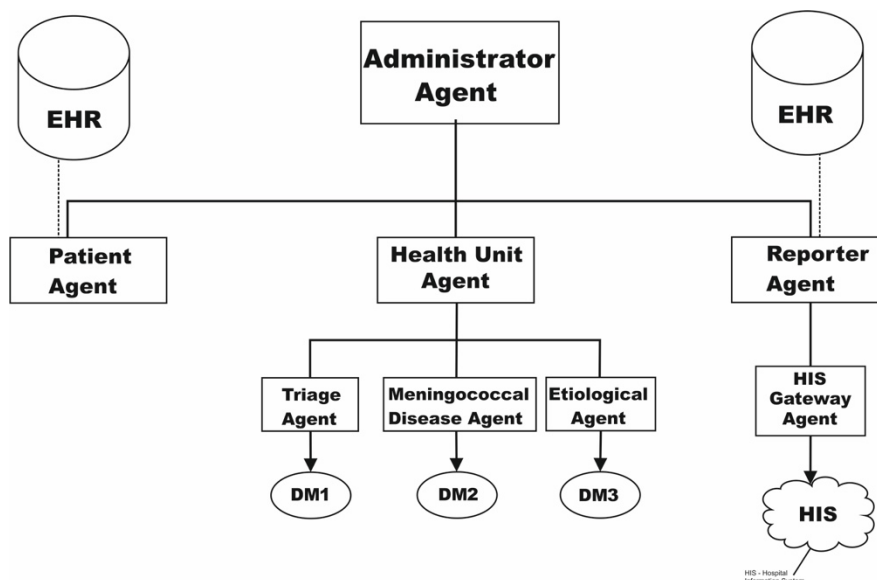
## 4.2 Plataforma Multiagente

En la arquitectura propuesta en la Figura 4.2, diferentes agentes componen la plataforma multiagente, representada por el componente central de la arquitectura. El funcionamiento de esta plataforma está descrito en detalle en la Figura 4.3, que



muestra los diferentes agentes que interactúan para obtener un diagnóstico y apoyar en el proceso de diagnóstico de la meningitis.

Los agentes del sistema son principalmente reactivos, es decir, esperan solicitudes y responden a ellas. Este es el caso de los agentes de rol Administrador (*Administrator Agent*) y Paciente (*Patient Agent*). Los agentes con los roles de Informador (*Reporter Agent*) y Unidad de Salud, US (*Health Unit Agent*) son, sin embargo, proactivos. Ambos trabajan continuamente con los datos del paciente, extrayendo la información contenida en las bases de datos (componente EHR de la arquitectura) para obtener conclusiones relevantes. En este sentido, el agente US da soporte en la toma de decisiones sobre la enfermedad de la meningitis. Mientras que el agente Informador recopila evidencias de nuevos casos de diagnóstico, para actualizar y mejorar los modelos de decisión que determinan el comportamiento del agente US.



**Figura 4.3.** Plataforma multiagente del sistema.

Los roles y las características de cada uno de estos agentes se explican con más detalle a continuación:

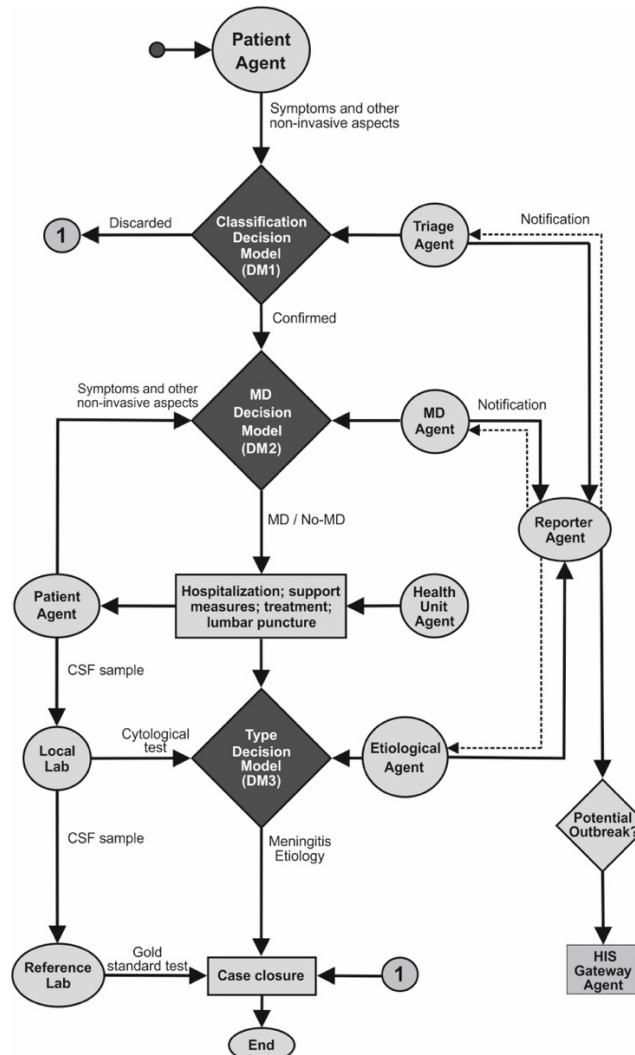
- **Agente Administrador (*Administrator Agent*):** este agente controla el acceso al SCAD. Permite al usuario acceder a las funcionalidades del sistema a través de las interfaces gráficas de usuario apropiadas.
- **Agente Paciente (*Patient Agent*):** este agente es responsable de recuperar toda la información relacionada con el paciente, como síntomas, vacunas, enfermedades preexistentes, análisis de sangre y

resultados, es decir, contiene el registro médico del paciente. Para esto, se comunica con el componente EHR de la arquitectura. La información registrada en ese componente es esencial para el buen funcionamiento del sistema, ya que proporciona información al agente US para realizar su labor.

- **Agente US (*Health Unit Agent*):** este agente sugiere al equipo médico un diagnóstico para el paciente. Su comportamiento inteligente está basado en tres agentes que cooperan para obtener un diagnóstico: i) Agente de Triage (*Triage Agent*), que clasifica a un paciente sintomático como siendo un caso de meningitis o no. Éste ayuda a priorizar la asistencia a un caso sospechoso de meningitis, sin especificar su etiología; ii) Agente EM (*Meningococcal Disease, MD Agent*), es el responsable de la identificación de la Enfermedad Meningocócica. Éste diagnostica por tanto los casos más graves de meningitis y con mayor potencial epidémico; y iii) Agente Etiológico (*Etiological Agent*), responsable del diagnóstico etiológico. Éste lleva a cabo la identificación de la etiología más probable de la meningitis, clasificándola en bacteriana o aséptica (vímica). Estos tres agentes utilizan los modelos de decisión DM1, DM2 y DM3. Los primeros dos modelos, DM1 y DM2, emplean datos de pacientes de meningitis obtenidos únicamente a través de métodos no invasivos, los síntomas y otros datos socio-demográficos, y han sido construidos utilizando técnicas de minería de datos para el descubrimiento del conocimiento. El tercer modelo, DM3, fue obtenido a partir de conocimiento experto, y hace uso de los datos del análisis químico-citológico, obtenidos después de la extracción del LCR. Los modelos de decisión no están integrados en los agentes. En lugar de eso, los agentes los recuperan cuando es necesario, lo que hace que sea relativamente fácil mantenerlos y actualizarlos. En el Capítulo 5, los tres modelos serán descritos en detalle.
- **Agente Informador (*Reporter Agent*):** este agente almacena la información enviada por el agente US, relativa a los diagnósticos realizados por los tres agentes especializados que lo componen. Cuando el componente EHR se actualiza con un volumen considerable de nuevos registros, se lleva a cabo un procedimiento para actualizar los modelos de decisión mencionados anteriormente. Por último, está previsto que este agente sea el encargado de emitir las alertas epidemiológicas al agente Enlace con HIS (*Hospital Information System, HIS Gateway Agent*), en caso de detección de un posible brote epidémico.
- **Agente Enlace con HIS (*HIS Gateway Agent*):** este agente actúa como una puerta de enlace para la comunicación de datos con el sistema

externo, el HIS. Estándares como HL7 (<http://www.hl7.org/>) facilitan esta interoperabilidad entre sistemas médicos.

El SCAD también puede utilizarse como una herramienta de simulación. Con este fin, se ha desarrollado un Modo Simulación, que toma los datos de los pacientes del componente EHR y realiza simulaciones del diagnóstico de esos pacientes. Cada paciente cuyos datos clínicos se almacenan en el componente EHR se representa como un agente Paciente. Cada paciente virtual seguirá, de manera simulada, las tres etapas del proceso de diagnóstico de las meningitis presentadas en la Figura 4.1. Este modo de funcionamiento es muy útil para probar el rendimiento de los modelos de decisión y para probar el sistema de forma global, ya que permite simular el diagnóstico de un gran volumen de pacientes a la vez.



**Figura 4.4.** Diagrama de flujo del comportamiento del SCAD.

### 4.3 Funcionamiento del SCAD

Para proporcionar una mejor comprensión sobre el funcionamiento el sistema propuesto, en la Figura 4.4 presentamos un diagrama de flujo con el comportamiento del mismo. El objetivo es ilustrar cómo actúan los agentes, qué información utilizan y qué resultados generan. En la Figura 1.3 del Capítulo 1, se mostró el proceso real de la gestión de la meningitis en Brasil. En la Figura 4.4 se adapta ese comportamiento de acuerdo con la propuesta presentada en este trabajo.

El agente Paciente corresponde a cada persona que será diagnosticado por el SCAD. De esta forma, un agente Paciente almacena, además de otros datos, los atributos con respecto a los síntomas, la edad, el sexo, la zona donde reside (rural o urbana) y los resultados del análisis químico-citológico. Una vez que un paciente llega a un centro de salud con los síntomas de la meningitis, el agente Triage será el encargado de decidir si el paciente tiene meningitis o no. Si el modelo de decisión DM1, invocado por el agente Triage, sugiere que el paciente tiene meningitis, esta información se enviaría junto con el resto de datos del paciente al agente EM. El modelo de decisión DM2 del agente EM, determinará la probabilidad del paciente de tener enfermedad meningocócica. De ser así, el agente US recomendaría que se le llevaran a cabo las pruebas invasivas convencionales para confirmar el diagnóstico y determinar el tipo concreto de meningitis. Una vez que las pruebas químico-citológicas del LCR se han realizado, esta información se usa como entrada del agente Etiológico para determinar el tipo de meningitis: bacteriana o aséptica. De esta forma, su modelo de decisión, DM3, podría ayudar a diagnosticar la etiología de la meningitis en un corto período de tiempo, ya que sólo se necesitan unas horas para obtener los resultados de este examen.

Los agentes Triage, EM y Etiológico notifican al agente Informador los resultados de sus modelos de decisión. Además, estos agentes guardan estos resultados en el componente EHR. Ocasionalmente, como mencionamos anteriormente, con los diagnósticos de meningitis almacenados y con el diagnóstico estándar establecido, cultivo de LCR, el agente Informador llevará a cabo un procedimiento para actualizar los modelos de decisión. Esto permite al SCAD beneficiarse de nuevos conocimientos y experiencia durante su vida operativa.

Además, si se detectaran muchos casos de meningitis en determinado período de tiempo (según los datos históricos), el agente Informador podría detectar un posible brote. En esta situación, este agente notificaría esta información al agente Enlace con el HIS. Éste a su vez comunicaría este incidente a un sistema externo, por ejemplo el Servicio de Vigilancia Epidemiológica, con el objetivo de que éste llevara a cabo las medidas adecuadas para contener este posible brote.

En una situación real, un caso de meningitis se considera cerrado cuando se obtiene la confirmación del diagnóstico médico inicial. A continuación, el registro del paciente con el diagnóstico final se actualiza y el caso se cierra. Esta confirmación del diagnóstico médico inicial se puede llevar a cabo a través de varios criterios de confirmación, de los cuales el más fiable es el cultivo de LCR en un laboratorio especializado. Sin embargo, este resultado puede tardar hasta 30 días en estar listo. En el SCAD, los casos se cierran después de ser analizados por los tres agentes especializados y obtener el diagnóstico final (cierre del caso). Una vez que se tenga confirmado el diagnóstico, los datos del Paciente son actualizados y el resultado será almacenado para que, posteriormente, el agente Informador pueda realizar la tarea de actualización de los modelos.

#### 4.4 *Dashboard* del SCAD

El *dashboard* del SCAD, es decir, su interfaz con los usuarios del sistema, que se muestra en la Figura 4.5, se ha implementado en NetLogo (<http://ccl.northwestern.edu/netlogo>), que es un entorno de modelado y de programación de sistemas multiagente. Éste permite la construcción y exploración de modelos de sistemas complejos, utiliza agentes reactivos y cognitivos y permite la comunicación entre ellos. El entorno NetLogo también proporciona los elementos visuales presentes en la interfaz, tales como botones y componentes para la entrada y salida de datos.

La interfaz ha sido creada para permitir el uso del SCAD por los profesionales de la salud, e integra todas las funcionalidades requeridas para el diagnóstico global de meningitis en una sola vista. La interfaz posibilita la introducción de información observable y otros datos sobre un paciente, así como los valores obtenidos en el examen químico-citológico del LCR. Ésta posee también botones que permiten activar cada uno de los agentes responsable del diagnóstico, y muestra, a través de distintos componentes de salida, los resultados de los diagnósticos obtenidos.

En la esquina superior izquierda se muestra el nombre del paciente. En la pantalla en negro a la izquierda, se muestra de forma gráfica un icono que representa el paciente que está siendo diagnosticado. En cada etapa del proceso este icono cambia de color, de acuerdo con el diagnóstico proporcionado. El conjunto de síntomas observables, así como otras informaciones sobre el paciente, están en la parte intermedia. Los valores de los atributos del LCR encontrados en la prueba químico-citológica (proteína, leucocitos, linfocitos, glucorraquia y aspecto de LCR) se pueden añadir a través del formulario ubicado en el lado derecho.

**Figura 4.5.** Interfaz del SCAD.

Una vez que se han introducido los síntomas observables, el médico puede obtener un primer diagnóstico sobre si el paciente pudiera tener meningitis o no (botón "*Get Meningitis Diagnostic*"). En segundo lugar, y si hubo un diagnóstico afirmativo de meningitis, el sistema indicará si el paciente tiene EM presionando el botón "*MD/Non-MD*" (*Meningococcal Disease/Non-Meningococcal Disease*).

En tercer lugar, y una vez disponibles, el médico puede proporcionar los valores de los atributos del LCR. En el lado derecho de la Figura 4.5 están los elementos de la interfaz para esta fase del diagnóstico. A través del botón "*Get Etiology*", el sistema mostrará un mensaje que indicará el tipo de meningitis identificado ("*bacterial*" o "*aseptic*"). El sistema muestra el diagnóstico de cada una de estas fases en los elementos de monitorización correspondientes del *dashboard*.

Tal y como se indicó anteriormente, el diagnóstico sugerido por el SCAD en cada etapa está basado en los modelos de decisión DM1, DM2 y DM3 que serán descritos en detalle en el Capítulo 5. Adicionalmente, y con el objetivo de mostrar un diagnóstico más "explicable" para el usuario (Adadi & Berrada, 2018), también se proporcionan informaciones adicionales a las predicciones individuales de cada uno de los pasos del diagnóstico. En el cuadro de texto del lado inferior derecho, se muestra el camino seguido a través de los árboles de decisión (DM1 y DM2), así

como las reglas de decisión aplicadas en el caso de DM3. Además, se muestra el porcentaje de casos de la base de datos histórica de meningitis, que con la misma combinación de síntomas y de valores del LCR, han obtenido un diagnóstico similar al proporcionado por el SCAD. A continuación se muestra una descripción detallada del funcionamiento de los cuatro botones de la interfaz:

- Botón *New Patient*: Elimina de la interfaz los datos del paciente anterior, si lo hubo, y prepara la interfaz para la introducción de los datos de un nuevo paciente. El icono del paciente aparecerá en color blanco en la pantalla.
- Botón *Get Meningitis Diagnosis*: Proporciona un primer diagnóstico sobre si el paciente podría tener meningitis. Para ello el usuario debe introducir los valores adecuados a cada uno de los síntomas observables del paciente. Con este fin, la interfaz proporciona componentes de entrada binarios en los que el usuario debe indicar la presencia o ausencia de los nueve síntomas (*on* u *off*), así como componentes del tipo de elección para introducir el rango de edad ( $\leq 5$  o  $>5$ ), la zona donde vive (*urban*, *periurban* o *rural*) y el sexo del paciente (*male* o *female*). En función de estos datos, el sistema mostrará en el monitor de salida *Yes/No*, al lado del botón, indicando si se trata de un caso de meningitis o no. Si se trata de un caso de meningitis, el icono del paciente cambiará al color amarillo.
- Botón *MD/Non-MD*: Basado en los mismos datos previamente proporcionados, el sistema mostrará en el monitor de salida *Yes/No*, al lado del botón, si es un caso probable de Enfermedad Meningocócica o no. En caso positivo, el icono del paciente cambiará al color naranja.
- Botón *Get Etiology*: A través de este botón, el sistema indicará el tipo de meningitis identificado. En este caso el usuario debe proporcionar valores de los atributos del LCR obtenidos en la prueba químico-citológica (*protein*, *leucocytes*, *glycorrhaquia*, *lymphocytes* y *licor aspect*). Posteriormente, se mostrará en el monitor de salida *Etiology* un mensaje, *Bacterial* o *Aseptic*. Si se trata de un caso bacteriano, el icono del paciente aparecerá rojo, y si se trata de un caso aséptico, el icono del paciente se mostrará en azul.



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



# 5

## Modelos de Decisión para el Diagnóstico de la Meningitis

### 5.1 El conjunto de datos de entrada

La base de datos de meningitis utilizada en este trabajo se compone de registros de casos sospechosos y confirmados de meningitis, ocurridos en el estado brasileño de Bahía durante 14 años, entre 2003 y 2016, recopilados a través del SINAN. Este extenso conjunto y su Diccionario de Datos (Apéndice B) fueron proporcionados por la Secretaria de Saúde de Bahía (SESAB) a través de la Dirección de Información de Salud (DIS - Diretoria de Informação de Saúde)<sup>8</sup>.

La base de datos contiene 26.228 registros, cada uno de ellos representando información sobre un determinado paciente. Más concretamente 69 atributos relacionados con su perfil socio-demográfico (fecha de nacimiento, zona, vacunación, contactos más cercanos y con casos sospechosos, etc.) y datos del caso (fechas, signos y síntomas observables, hospitalización, procedimientos realizados, datos del análisis químico y citológico, clasificación final, tipo de agente causante (tipo de la meningitis) y evolución, entre otros). Es importante destacar que se trata de registros previamente anonimizados, es decir, no contienen ni el nombre ni ningún otro atributo que permita identificar a un paciente.

La base de datos de meningitis de SINAN está diseñada en base a los criterios

---

<sup>8</sup> <http://www1.saude.ba.gov.br/dis/dis.html>

adoptados para la gestión y el tratamiento de la meningitis en Brasil, anteriormente descritos en el Capítulo 1. Por esta razón, no está formada únicamente por casos confirmados, sino que los casos sospechosos también se registran en la base de datos, aunque el diagnóstico final (clasificación final y tipo de agente causante) no confirme la sospecha. La Tabla 5.1 muestra la proporción de casos confirmados, descartados y que no contienen la clasificación final del caso. Como se puede ver, el 67,6% de los casos se confirmaron como meningitis, el 19,4% se descartó y el 13% no tenía información sobre la clasificación final o el tipo de meningitis.

**Tabla 5.1.** Proporción de casos confirmados, descartados y sin clasificación en la base de datos.

| Clasificación del caso                                | Número de Casos | % Incidencia |
|---|-----------------|--------------|
| Confirmados   | 17.732          | 67,6         |
| Descartados   | 5.090           | 19,4         |
| Sin información sobre la clasificación final del caso | 3.406           | 13,0         |
| Total de registros                                    | 26.228          | -            |

De los 69 atributos de la base de datos, no todos fueron utilizados en los estudios llevados a cabo en este trabajo. La Tabla 5.2 ilustra la selección de atributos que han sido utilizados. Los atributos restantes descartados contenían, por tanto, información que no era necesaria para los objetivos de este trabajo. La edad del paciente, que aparece como uno de los atributos, en realidad no está incluida en la base de datos. Sin embargo, ésta contiene la fecha de nacimiento y la fecha en la que el paciente fue atendido por primera vez por un médico. Usando la diferencia entre ambos valores, se obtuvo la edad de cada individuo. Cabe destacar también que, atendiendo a los objetivos iniciales de cada modelo de decisión, se fueron seleccionando diferentes conjuntos de atributos de la selección mostrada en la Tabla 5.2, en función de los prerequisites establecidos en cada uno de éstos. En las siguientes secciones, se detallará el conjunto seleccionado por cada modelo de decisión.

**Tabla 5.2.** Atributos seleccionados de la base de datos de meningitis de SINAN.

| Atributo                         | Identificación en la Base de Datos | Posibles valores   |
|----------------------------------|------------------------------------|--|
| Edad                             | EDAD                               | =< 5, >5   |
| Zona de la vivienda              | CS_ZONA                            | Urbana, peri-urbana, rural   |
| Sexo                             | CS_SEXO                            | M, F, no disponible  |
| Dolor de cabeza                  | CLI_CEFAL                          | Sí, no, no disponible  |
| Fiebre                           | CLI_FEBRE                          | Sí, no, no disponible  |
| Vómitos                          | CLI_VOMITO                         | Sí, no, no disponible  |
| Convulsiones                     | CLI_CONVUL                         | Sí, no, no disponible  |
| Rigidez en el cuello             | CLI_RIGIDE                         | Sí, no, no disponible  |
| Síntomas de Kernig / Brudzinski  | CLI_KERNIG                         | Sí, no, no disponible  |
| Fontanela abultada               | CLI_ABAULA                         | Sí, no, no disponible  |
| Coma                             | CLI_COMA                           | Sí, no, no disponible  |
| Petequias / sufusión hemorrágica | CLI_PETECU                         | Sí, no, no disponible  |
| Leucocitos                       | LAB_LEUCO                          | numérico   |
| Proteína                         | LAB_PROT                           | numérico   |
| Glucorraquia                     | LAB_GLICO                          | numérico   |
| Neutrófilos                      | LAB_NEUTRO                         | numérico   |
| Linfocitos                       | LAB_LINFO                          | numérico   |
| Aspecto del LCR                  | LAB_ASPECT                         | (1) Claro<br>(2) Purulento<br>(3) Hemorrágico<br>(4) Túrbido<br>(5) Xantocrómico<br>(6) Otro<br>(7) Ignorado<br>(8) No disponible  |
| Clasificación del caso           | CLASSI_FIN                         | (1) Confirmado<br>(2) Descartado<br>(3) No disponible  |
| Tipo de agente causante          | CON_DIAGES                         | (1) Meningococemia<br>(2) Meningitis meningocócica<br>(3) Meningitis meningocócica con meningococemia<br>(4) Meningitis tuberculosa<br>(5) Meningitis por otras bacterias<br>(6) Meningitis no especificada<br>(7) Meningitis aséptica<br>(8) Meningitis por otra etiología<br>(9) Meningitis por haemophilus<br>(10) Meningitis neumocócica |

En la Tabla 5.2 se puede ver los diez agentes etiológicos causantes de la meningitis que aparecen en la base de datos de SINAN (atributo CON\_DIAGES). La Tabla 5.3 muestra la incidencia de cada uno de estos agentes etiológicos entre los casos confirmados de meningitis.

**Tabla 5.3.** Incidencia de los agentes etiológicos entre los casos confirmados.

| Tipo | Agente Etiológico                           | Número de casos | % Incidencia |
|------|---|-----------------|--------------|
| 1    | Meningococemia                              | 1.943           | 11           |
| 2    | Meningitis meningocócica                    |                 |              |
| 3    | Meningitis meningocócica con meningococemia |                 |              |
| 4    | Meningitis tuberculosa                      | 202             | 1,1          |
| 5    | Meningitis por otras bacterias              | 3.241           | 18,3         |
| 6    | Meningitis no especificada                  | 2.458           | 13,9         |
| 7    | Meningitis aséptica                         | 8.747           | 49,3         |
| 8    | Meningitis por otra etiología               | 372             | 2,1          |
| 9    | Meningitis por haemophilus                  | 118             | 0,7          |
| 10   | Meningitis neumocócica                      | 651             | 3,7          |
| -    | <b>Número total de casos confirmados</b>    | 17.732          | -            |

Con el objetivo de delimitar el alcance de este estudio, agrupamos estos diez agentes etiológicos en cuatro grupos: Enfermedad Meningocócica; Meningitis Bacteriana (MB); Meningitis Aséptica (MA); y Meningitis Tuberculosa, no especificada y debidas a otras etiologías (Tabla 5.4). Debido a la menor incidencia (11,6%) y menor potencial epidémico de esos casos, el grupo 4 no se consideró en la construcción del modelo de decisión para el diagnóstico etiológico de este estudio y se eliminaron sus registros.

Aun así, y puesto que el SCAD asiste en el diagnóstico clínico inicial informando si un paciente es o no un caso probable de meningitis, independientemente de su origen etiológico, los casos del grupo 4 serían identificados como posibles casos de meningitis. Por ejemplo, en un caso de meningitis tuberculosa, si el SCAD diagnosticara al paciente como un caso de meningitis y este tuviera un diagnóstico previo de tuberculosis, el caso debería ser identificado por el médico como de meningitis tuberculosa<sup>9</sup>. Nótese que además, la meningitis tuberculosa es un tipo

<sup>9</sup>Según GES, las meningitis bacteriana y viral son infecciones aguda, con síntomas que ocurren

de meningitis bacteriana, la cual el sistema está programado para identificar. En ese caso el SCAD lo identificaría como meningitis bacteriana y el médico, sabiendo de la preexistencia de la tuberculosis, lo debería considerar como meningitis tuberculosa.

**Tabla 5.4.** Agrupación de los tipos de meningitis y su incidencia en la base de datos entre los casos confirmados.

| Tipo     | Grupo | Descripción   | % Incidencia |
|----------|-------|---|--------------|
| 1, 2, 3  | 1     | Enfermedad Meningocócica (EM)                                       | 11,0         |
| 5, 9, 10 | 2     | Meningitis Bacteriana (MB)  | 22,6         |
| 7        | 3     | Meningitis Aséptica (MA)  | 49,3         |
| 4, 6, 8  | 4     | Meningitis Tuberculosa, no especificada y debida a otras etiologías | 17,1         |

## 5.2 Ingeniería de atributos y preparación de los datos

### 5.2.1 Selección de atributos

Como se explicó en la sección anterior, disponíamos de una base de datos de pacientes de más de 26.000 registros con un total de 69 atributos. Por esta razón, se hacía necesaria una fase previa de pre-procesamiento, con el fin de obtener los conjuntos de datos necesarios para inferir nuestros modelos de clasificación a partir de los datos. En primer lugar, y debido a la gran cantidad de atributos en la base de datos, se planteó llevar a cabo un proceso de ingeniería de atributos o de reducción dimensional de los mismos. El objetivo era reducir el número de atributos a los estrictamente más adecuados para construir los modelos (Ting et al., 2014).

Uno de los objetivos principales de esta tesis doctoral era investigar sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano sobre la meningitis en base a síntomas observables, o al menos fáciles de obtener a partir de una exploración en un centro de salud que pudiera estar ubicado en una zona rural o aislada. Para este procedimiento, tuvimos en cuenta la experiencia de una médica especialista en enfermedades epidemiológicas, quien nos sugirió qué evidencias sintomáticas podría

---

súbitamente, mientras que en la tuberculosa los síntomas suelen aparecer de forma gradual, como evolución de un caso de tuberculosis. Normalmente, antes de la meningitis, el paciente ya habrá sido previamente diagnosticado con tuberculosis y cuando ocurran los síntomas de la meningitis, esta será diagnosticada como una meningitis tuberculosa.

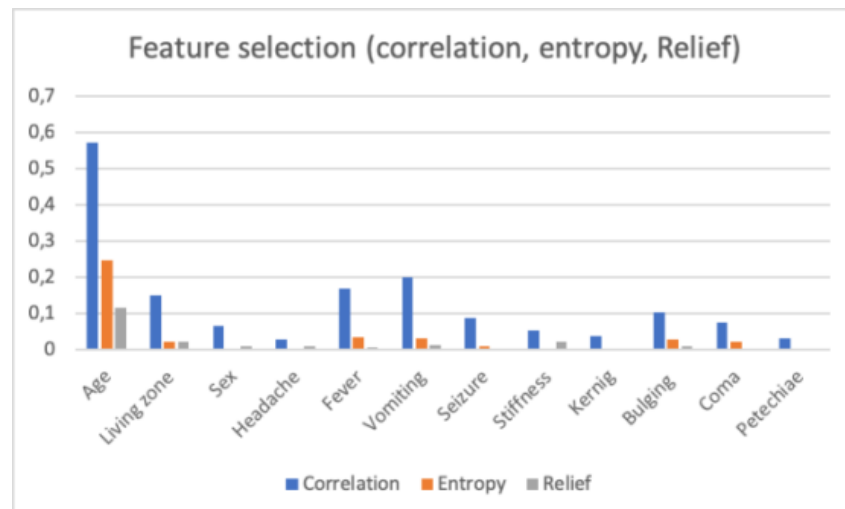
obtenerse lo más rápidamente posible para diagnosticar un paciente sobre la posibilidad de tener meningitis. Por esta razón, para los dos primeros modelos construidos (DM1 y DM2), que son empleados en las dos primeras etapas en la utilización del SCAD descritas en el Capítulo 4 (Figura 4.1), hemos seleccionado los nueve síntomas disponibles en la base de datos de SINAN, que se pueden observar directamente y sin necesidad de pruebas invasivas. Los atributos seleccionados son: dolor de cabeza, fiebre, vómitos, convulsiones, rigidez en el cuello, señales de Kernig/Brudzinski, fontanela abultada, coma y petequias. Además, la médica sugirió otros tres atributos, es decir, la zona de la vivienda (rural, urbana o periurbana), el sexo y la edad del paciente. Finalmente, también se seleccionaron la clasificación del caso y el tipo de agente causativo, que son las variables objetivo de los modelos de decisión.

A continuación, es decir, después de la sugerencia de los atributos directamente observables por parte de la especialista, decidimos también aplicar varios métodos para explorar cuáles de ellos podrían ser los más relevantes, para la construcción de los modelos DM1 y DM2. Para este propósito, aplicamos las cuatro técnicas siguientes:

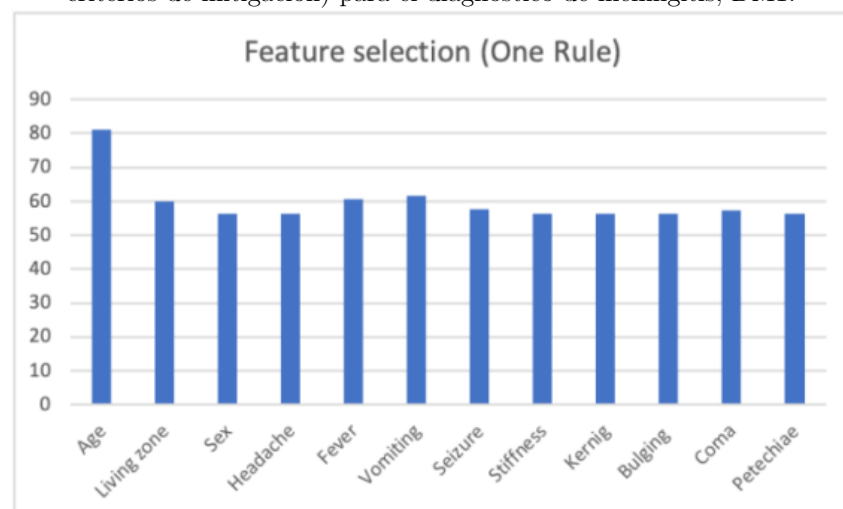
Selección de atributos basada en correlación: se basa en el coeficiente de correlación de Pearson (Hall, 1999). Este calcula el coeficiente entre cada atributo y el atributo de destino y clasifica todos los atributos de acuerdo con él.

- **Selección de atributos basada en la ganancia de información:** basada en el concepto de entropía (o ganancia de información). De acuerdo con este criterio, deben seleccionarse los atributos que proporcionan más información.
- **Selección de atributos basada en criterios de mitigación:** aplica un algoritmo de ponderación de atributos basado en el aprendizaje de muestra (Kira & Rendell, 1992). Este detecta los atributos que son estadísticamente relevantes para el atributo de destino mediante el cálculo de vecindades.
- **Selección de atributos basada en reglas:** se basa en la aplicación del algoritmo de clasificación *One Rule* (Holmes & Nevill-Manning, 1995). Este algoritmo construye una regla de predicción diferente para cada atributo, seleccionando aquel que muestra el error más pequeño. Con este criterio de selección, los atributos se clasifican según la precisión de la regla correspondiente.

Las Figuras 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4 muestran los valores obtenidos, aplicando cada uno de los métodos de selección de atributos antes mencionados. Las Figuras 5.1 y 5.3 ilustran los valores correspondientes a los tres primeros criterios, es decir, aquellos basados en la correlación, la ganancia de información y el método de mitigación, para DM1 y DM2; los resultados del criterio basado en reglas se incluyen en las Figuras 5.2 y 5.4, también para DM1 y DM2, respectivamente.

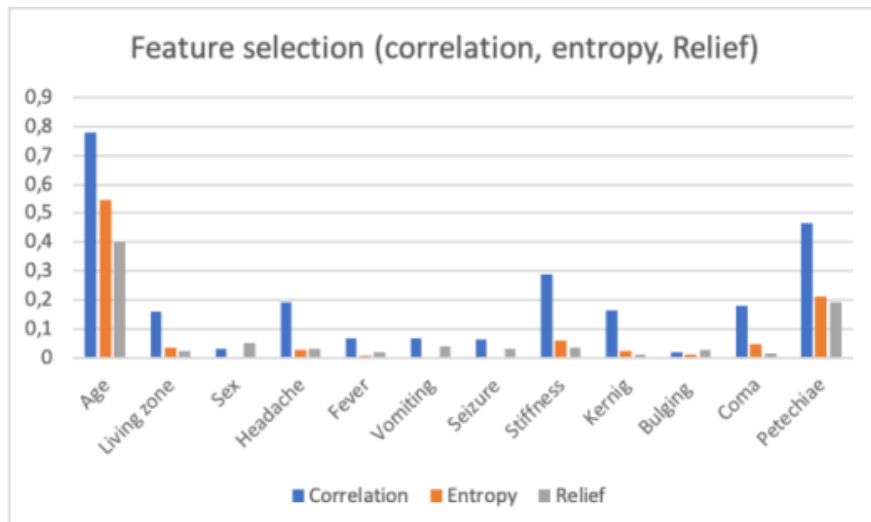


**Figura 5.1.** Clasificación de selección de atributos (correlación, ganancia de información y criterios de mitigación) para el diagnóstico de meningitis, DM1.

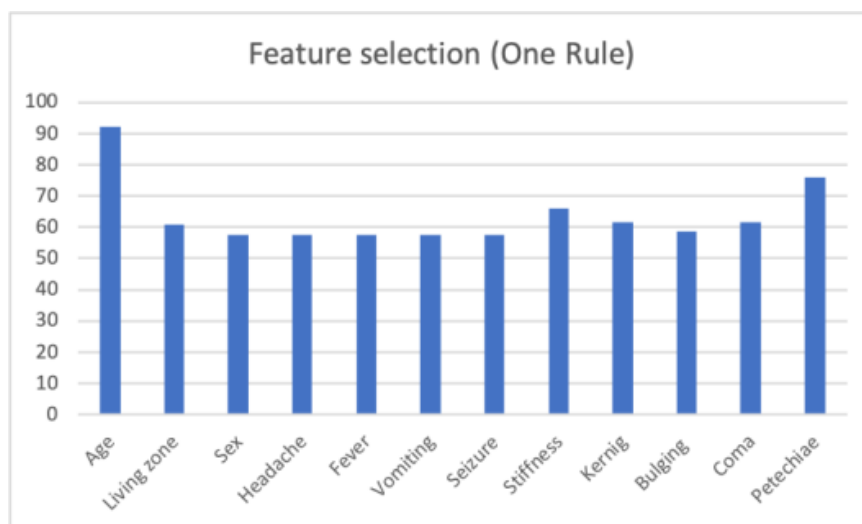


**Figura 5.2.** Clasificación de selección de atributos (criterio de una regla) para el diagnóstico de meningitis, DM1.

Se han utilizado diferentes atributos objetivo en términos de la selección de atributos. Como resultado, los dos primeros diagramas de selección de características (5.1 y 5.2) se refieren al diagnóstico o clasificación del caso, es decir, de si un paciente tiene o no meningitis. Los diagramas de los Figuras 5.3 y 5.4 corresponden al diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica.



**Figura 5.3.** Clasificación de selección de atributos (correlación, ganancia de información y criterios de mitigación) para el diagnóstico de Enfermedad Meningocócica, DM2.



**Figura 5.4.** Clasificación de selección de atributos (criterio de una regla) para el diagnóstico de Meningocócica, DM2.

Todos los criterios de selección dieron como resultado una clasificación de los atributos. Tradicionalmente, con estas clasificaciones, se aplica un umbral para seleccionar qué atributos serán utilizados para construir los modelos. Sin embargo, en nuestro caso, y como se puede ver en las Figuras 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4, no encontramos un acuerdo explícito entre los diversos métodos. Ciertamente, en todos los casos, la edad parecía ser la característica más discriminadora, pero la comparación entre las clasificaciones individuales no arrojó luz sobre el mejor subconjunto de atributos seleccionados. Por esta razón, y después de realizar algunos estudios exploratorios de la construcción de modelos de decisión con diferentes conjuntos de atributos, finalmente decidimos tomar el conjunto de todas



los atributos que estaban por encima del umbral correspondiente en cada uno de los cuatro criterios, lo que implicaba mantener todos los atributos. Adicionalmente, y según (Acuna & Rodriguez, 2004), el uso de atributos con más del 15% de los valores faltantes son cuestionables cuando se realizan análisis basados en datos. En nuestro caso, porcentaje de valores faltantes en todos los atributos estaba alrededor 15% o era al menos inferior al 20%.

Por estas razones, todos los atributos seleccionados por el experto fueron incluidos en el estudio: dolor de cabeza, fiebre, vómitos, convulsiones, rigidez en el cuello, señales de Kernig/Brudzinski, fontanela abultada, coma y petequias, zona de la vivienda (rural, urbana o periurbana), sexo y edad del paciente. Además, también se incluyeron la clasificación del caso y el tipo de agente causativo, como variables objetivo de los modelos de decisión.

El tercer modelo, DM3, fue obtenido a partir de conocimiento experto, y no hace uso de técnicas de aprendizaje automático a partir de los datos. Para DM3 se emplearon algunos datos del análisis químico y citológico del LCR (leucocitos, proteínas, glucorraquia, neutrófilos, linfocitos y aspecto del LCR), siguiendo las recomendaciones de la Guía de Vigilancia Epidemiológica brasileña, GVE, para determinar el origen etiológico de la enfermedad (serán mostrados con más detalle en la Tabla 5.13). Por tanto, en este caso no ha sido necesaria la utilización de los diversos criterios de clasificación de atributos. Al igual que en los modelos anteriores la clasificación del caso y el tipo de agente causativo, fueron seleccionadas como variables objetivo de los modelos de decisión.

### 5.2.2 Pre-procesamiento de los datos

Tal y como se indica en la Tabla 5.5 la base de datos completa tiene un total de 26.228 registros. Esta se dividió en tres conjuntos de datos, etiquetados como DB1, DB2 y DB3. Las primeras cuatro columnas de la Tabla 5.5 proporcionan información sobre estos conjuntos de datos. Los registros del periodo comprendido entre 2007 y 2013 fueron los primeros en estar disponibles y los más numerosos y, por lo tanto, utilizados para el desarrollo de los modelos de decisión. Los registros restantes fueron seleccionados para la evaluación del rendimiento general de nuestro SCAD. Corresponden a los registros de los años 2003 a 2006, etiquetados como DB1 y de 2014 a 2016, etiquetados como DB3.

La base de datos tenía una gran cantidad de registros con datos faltantes o desconocidos. Por tanto, fue necesario llevar a cabo un pre-procesamiento tanto de los registros de DB2, usados para la construcción de los modelos de decisión, como de los de DB1 y DB3, usados para la evaluación del sistema.

En el caso de DB2, muchos registros contenían datos faltantes que impedían su utilización para construir cualquiera de los modelos de decisión o validarlos. Por ejemplo, la clasificación del caso, confirmado o descartado, y el tipo de agente causante o tipo de meningitis, faltaba en el 13% de los registros (3.406). Tales registros fueron eliminados pues no tenían utilidad para generar o validar ninguno de los modelos de decisión contruidos. Adicionalmente, seguimos el siguiente procedimiento de acuerdo a las indicaciones de los médicos expertos con los que colaboramos. En este sentido, cabe destacar que la eliminación de los registros con datos faltantes de síntomas, sexo, edad, zona de vivienda y datos de la citoquímica del LCR fue llevada a cabo de forma diferenciada en función de cada modelo. Para DM2, que fue el primer modelo que obtuvimos, se eliminaron aquellos registros con 5 o más síntomas faltantes. Para DM1, partimos del mismo conjunto de datos filtrado que para DM2, añadiendo además los casos de pacientes cuyo diagnóstico final no era de meningitis. Para este grupo de pacientes también filtramos aquellos con 5 o más síntomas faltantes. Tras probar un gran número de técnicas de clasificación sin éxito, redujimos el conjunto de datos eliminando aquellos registros con datos faltantes de sexo, edad y zona de vivienda, lo cual nos llevó al modelo actual. En el caso de DM3 se eliminaron aquellos registros que no contenían información sobre los resultados del análisis de LCR. Las últimas cuatro columnas de la Tabla 5.5 muestran el número de registros originales y restantes en cada conjunto de datos, después del pre-procesamiento para cada modelo de decisión.

Como indicamos anteriormente, los otros dos conjuntos de datos, DB1 y DB3, se utilizaron para la evaluación del sistema de forma conjunta, tal y como se describe en el capítulo 6. De nuevo, en las cuatro últimas columnas de la Tabla 5.5 se muestran los registros originales y restantes en cada conjunto de datos, después del pre-procesamiento.

**Tabla 5.5.** Base de datos original y registros restantes una vez realizado el pre-procesamiento.

| <i>Base de Datos</i> | Uso                                 | Período     | Núm. de registros originales | Núm. de registros restantes para DM1 | Núm. de registros restantes para DM2 | Núm. de registros restantes para DM3 |
|----------------------|-------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| DB1                  | Evaluación                          | 2003 a 2006 | 6.396                        | 3.136                                | 1.549                                | 1.549                                |
| DB2                  | Construcción de Modelos de Decisión | 2007 a 2013 | 16.205                       | 4.512                                | 4.171                                | 6.350                                |
| DB3                  | Evaluación                          | 2014 a 2016 | 3.627                        | 2.095                                | 1.047                                | 1.047                                |
| <b>Totales</b>       |                                     |             | <b>26.228</b>                | <b>9.743</b>                         | <b>6.767</b>                         | <b>8.946</b>                         |

## 5.3 Construcción de los Modelos de Decisión

A continuación se describe el proceso de construcción de nuestros tres modelos de decisión. DM1 determina, solo en términos de síntomas observables, si el paciente tiene meningitis o no; DM2, usando los mismos atributos, predice si el paciente tiene Enfermedad Meningocócica (EM); y finalmente, DM3 explora la etiología de la enfermedad empleando algunos atributos de la prueba química-citológica del LCR, para determinar si el paciente tiene meningitis viral o bacteriana, lo que también confirma el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica. La Figura 5.5 resume las principales características de los tres modelos.

| DM1  | DM2  | DM3  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>•Clasificación</li><li>•Clasificador ADTree</li><li>•Atributos: síntomas observables</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>•Enfermedad Meningocócica</li><li>•Clasificador J48</li><li>•Atributos: síntomas observables</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>•Diagnóstico etiológico</li><li>•Reglas de decisión</li><li>•Atributos: valores análisis del LCR</li></ul> |

Figura 5.5. Características de los Modelos de Decisión.

Como se ha mencionado anteriormente, los modelos DM1 y DM2 fueron entrenados con DB2 (ver Tabla 5.5). Para ambos, se realizaron numerosos experimentos para determinar los modelos de clasificación que mejor se ajustaban al conjunto de datos. Entre éstos se probaron los siguientes: J48 y C4.5 (ID3) DT, MVS, ADTree, *Random Forest*, *Naïve Bayes* y Redes Bayesianas. Los análisis estadísticos para obtener los modelos de decisión se realizaron utilizando la herramienta WEKA. DM3, como mencionamos anteriormente, fue construido convirtiendo las guías de práctica clínica de la Guía de Vigilancia Epidemiológica brasileña, GVE, en reglas de decisión, y usando un proceso iterativo de ingeniería del conocimiento.

Para cada modelo de decisión, describiremos las técnicas de clasificación aplicadas, cómo se ha pre-procesado la información presente en la base de datos de SINAN y los resultados de rendimiento obtenidos para la validación del modelo. Antes de describir cada uno de estos modelos, detallamos a continuación los indicadores de rendimiento empleados.

### 5.3.1 Indicadores de calidad y método de validación

Por lo general, para descubrir la precisión de una predicción, primero se construye la matriz de confusión (o tabla de contingencia). Es una matriz de dos por dos que

representa las disposiciones del conjunto de instancias, relacionando el poder predictivo del modelo con los datos reales, y representa la base de muchas métricas comunes (Fawcett, 2004). Relaciona el poder predictivo del modelo con los datos reales. Cada columna representa las instancias en la clase real, mientras que cada fila representa el número de predicciones en cada clase (Tabla 5.6).

**Tabla 5.6.** Matriz de confusión.

| Predicción | Realidad  |   |
|------------|---|---|
|            | <i>Positive</i> (P)<br>(Condición Positiva)       | <i>Negative</i> (N)<br>(Condición Negativa)       |
|            | <i>True Positive</i> (TP)<br>(Verdadero Positivo) | <i>False Positive</i> (FP)<br>(Falso Positivo)    |
|            | <i>False Negative</i> (FN)<br>(Falso Negativo)    | <i>True Negative</i> (TN)<br>(Verdadero Negativo) |

En nuestro dominio, los casos de TP (Verdadero Positivo) son aquellos en los que el modelo predice que el paciente tiene una condición, como una afección por ejemplo, y el paciente realmente la tiene; de lo contrario, sería un FN (Falso Negativo). Si el modelo diagnosticó al paciente con una afección, pero sin embargo el paciente en realidad no la tiene, obtenemos un FP (Falso Positivo). De lo contrario, se devuelve un TN (Verdadero Negativo). A partir de la matriz de confusión, se pueden obtener diversos parámetros para medir la precisión de los modelos de predicción, tales como, precisión y exactitud, entre otros. La Tabla 5.7 muestra las medidas seleccionadas en este trabajo para evaluar los modelos de decisión experimentados y cómo calcularlas a partir de la matriz de confusión. Dichos indicadores son comúnmente utilizados en el aprendizaje automático supervisado para medir la calidad de los resultados y alcanzan su mejor valor en 1 y el peor en 0.

**Tabla 5.7.** Indicadores de calidad de los modelos de decisión.

| Indicador                                       | Fórmula                           | Definición  |
|---|-----------------------------------|---|
| Sensibilidad<br><i>TP-Rate</i><br><i>Recall</i> | $TP\text{-Rate} = TP / (TP + FN)$ | Sensibilidad. Tasa de recuperación o verdaderos positivos, es decir, el número de resultados positivos correctos dividido por el número de resultados positivos que deberían haberse devuelto. Testa la capacidad del clasificador para detectar correctamente pacientes con la afección. |
| Especificidad<br><i>TN-Rate</i>                 | $TN\text{-Rate} = TN / (TN + FP)$ | Especificidad. Es el número de resultados negativos correctos dividido por el número de resultados negativos que deberían haberse devuelto. Testa la capacidad de la prueba para detectar correctamente pacientes sin la afección.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <i>FN-Rate</i>   | $FN\text{-Rate} = FN / (TP + FN)$                                    | El número de falsos negativos dividido por el número de resultados positivos que deberían haberse devuelto; representa el ratio de pacientes enfermos, identificados incorrectamente como saludables. |
| <i>FP-Rate</i>   | $FP\text{-Rate} = FP / (FP + TN)$                                    | El número de falsos positivos dividido por el número de resultados negativos que deberían haberse devuelto; representa el ratio de pacientes sanos identificados incorrectamente como enfermos.       |
| <i>Positive Predictive Value (PPV)</i><br><i>Precision</i> | $Precision = TP / (TP + FP)$   | Precisión o valor positivo predicho; representa la proporción de positivos que son verdaderos positivos.  |
| Exactitud  | $Exactitud = (TP + TN) / (P + N)$                                    | Exactitud o precisión general. Porcentaje de diagnósticos correctos realizados por el modelo.   |
| <i>F-score</i>   | $F\text{-score} = 2 * [(precision * recall) / (precision + recall)]$ | F-score. Es un promedio ponderado de la precisión y <i>recall</i> .   |
| Área ROC<br>( <i>Receiver Operating Characteristic</i> )   |  | Área ROC. Representa gráficamente la sensibilidad frente a la especificidad, para un sistema clasificador binario, a medida que se varía el umbral de discriminación.                                 |

La sensibilidad, *recall* o *TP-Rate*, se refiere a la capacidad de la prueba para detectar correctamente los pacientes que tienen la afección. La especificidad, o *TN-Rate*, indica la capacidad de la prueba para detectar correctamente pacientes sin la afección. La exactitud o precisión general es la proporción total de resultados correctos, esto es, muestra la precisión del clasificador en el diagnóstico en comparación con el test de referencia (cultivo de LCR). Sin embargo, esta medida es altamente dependiente del tamaño de una población. Por ello, en un diagnóstico dicotómico (presencia o ausencia de enfermedad), los componentes de precisión deben incluir sensibilidad y especificidad (Witten & Frank, 2005). Más que una alta precisión general, un método de diagnóstico debe ser capaz de discriminar entre salud y enfermedad.

La curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), es una representación gráfica que muestra el rendimiento de un sistema clasificador binario a medida que varía su umbral de discriminación. La curva se crea trazando la sensibilidad en relación a **1 – especificidad** en varias configuraciones o ajustes de umbral. Es una forma directa y natural de analizar la relación entre el coste y el beneficio de la toma de decisiones diagnósticas. El mejor método posible de predicción se situaría en un punto en la esquina superior izquierda del espacio ROC, o coordenada (0,1), representando un 100% de sensibilidad (ningún falso negativo) y un 100% también de especificidad (ningún falso positivo). Los valores de ROC superiores a 0,8 se

consideran buenos. Se obtienen excelentes resultados cuando este valor es superior a 0,9.

Además, y con el fin de determinar si el modelo construido es capaz de proporcionar un diagnóstico correcto, es necesario llevar a cabo un proceso de validación. La validación cruzada es una de las técnicas de validación más aceptadas en proyectos de inteligencia artificial. Su objetivo es asegurar que los resultados de un modelo de predicción sean independientes de los datos utilizados para construirlo. Para este propósito, los conjuntos de datos se dividen en dos partes varias veces y el algoritmo para generar el modelo de predicción se aplica cada vez, cambiando la parte utilizada para la generación y, en consecuencia, la parte utilizada para la validación del modelo. Finalmente, el promedio de las mediciones obtenidas de la evaluación de las diferentes particiones se usa como un indicador de rendimiento del modelo. Cuando se realiza una validación cruzada en  $K$  iteraciones ( $K$ -fold), los datos de muestra se dividen en  $K$  subconjuntos. Uno de los subconjuntos se utiliza para los datos de prueba y el resto  $K - 1$  como datos de entrenamiento. El proceso de validación cruzada se repite para  $K$  iteraciones, con cada uno de los posibles subconjuntos de datos de prueba. La elección del número de iteraciones depende de la extensión del conjunto de datos. Cuando se busca una estimación de error precisa, un procedimiento estándar es repetir el proceso de validación cruzada 10 veces, es decir, 10 multiplicado por diez veces la validación cruzada y promediar los resultados. Esto implica invocar el algoritmo de aprendizaje 100 veces, en conjuntos de datos que son todas las décimas partes del tamaño del original. Este método es muy preciso pero es lento desde el punto de vista computacional (Witten, Frank & Hall, 2011). La validación cruzada de 10 iteraciones ( $10$ -fold cross-validation) ha sido la técnica empleada para determinar el rendimiento, entre los diferentes modelos de clasificación estudiados.

### 5.3.2 Modelo de Decisión de Clasificación (DM1)

**Objetivo:** El objetivo de este modelo es ayudar en la clasificación de un paciente sintomático, sin especificar su etiología, es decir, ayudar a descartar o priorizar la asistencia a un caso sospechoso de meningitis. Utiliza para ello únicamente atributos no invasivos de un paciente, esto es, sólo los síntomas observables presentados por el paciente cuando llega a un centro de salud, antes de realizar cualquier prueba de laboratorio.

**Pre-procesamiento:** Se seleccionaron de DB2 los atributos correspondientes a los nueve síntomas directamente observables, la zona de residencia, sexo, edad, así como la clasificación del caso, siendo esta última la variable objetivo del modelo que clasificó los casos en meningitis o no meningitis. Las GPC consultadas en este

trabajo (Tunkel et al., 2004; WHO, 2015; Brasil, 2009) indican que los síntomas de la meningitis en los niños, pueden no ser tan evidentes como en adultos. Estos documentos destacan claramente que el grupo más vulnerable a la meningitis corresponde a niños entre 0 y 5 años de edad. Además, indican que los niños menores de 9 meses pueden no tener los signos clásicos de irritación meníngea. En este grupo, otros signos pueden estar presentes: fontanela abultada, irritabilidad, llanto persistente, problemas de lactancia, etc. (Brasil, 2009). Sin embargo, a excepción de la fontanela abultada, el conjunto de datos SINAN no tiene atributos específicos de los síntomas presentados por los niños menores de 9 meses de edad. Por esta razón, teniendo en cuenta la edad del paciente, y en base a las indicaciones de la médico experto, hemos establecido el límite de edad en cinco años, resultando, por tanto, dos categorías en el atributo de edad ( $\leq 5$  años y  $> 5$  años). Finalmente, el atributo clasificación del caso (CLASSI\_FIN en la Tabla 5.2) se usó para confirmar o descartar los resultados inferidos por DM1.

Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos de los registros de DB2 estaban incompletos y, por lo tanto, faltaban algunos de sus valores. En primer lugar se eliminaron todos los registros sin información relativa a la, la clasificación del caso, confirmado o descartado, y al tipo de meningitis o agente causante (3.406 registros). Tales registros fueron eliminados pues no tenían utilidad para generar o validar ninguno de los modelos de decisión construidos. Además, y siguiendo las indicaciones de nuestros médicos expertos eliminamos los registros con 5 o más síntomas faltantes. A continuación, y tras probar un gran número de técnicas de clasificación sin éxito, redujimos el conjunto de datos eliminando aquellos registros con datos faltantes de sexo, edad y zona de vivienda. Después de realizar este proceso, quedaron 4.512 instancias (Tabla 5.5). Posteriormente, se exploramos en WEKA un gran número de algoritmos de clasificación (J48 AD, ADTree, *Random Forest*, *Naïve Bayes*, etc.) para ver cuál de ellos mostraba un mejor rendimiento.

**Resultados y Validación:** La Tabla 5.8 presenta los resultados de rendimiento de alguno de los algoritmos de clasificación experimentados. Como se puede ver, los valores de precisión y *recall* son todos superiores a 0,8. ADTree fue el clasificador con el que se obtuvieron los mejores resultados con un valor de área ROC de 0,869, lo que puede considerarse un buen resultado. Por esta razón, éste fue el algoritmo de clasificación seleccionado para ser utilizado en DM1.

El modelo de decisión de clasificación de meningitis seleccionado se validó mediante validación cruzada de 10 iteraciones. La matriz de confusión obtenida como resultado se muestra en la Tabla 5.9: 2.163 pacientes que tenían meningitis se clasificaron correctamente; 473 sin meningitis se clasificaron incorrectamente; 355 pacientes con meningitis fueron diagnosticados incorrectamente. Por lo tanto, el

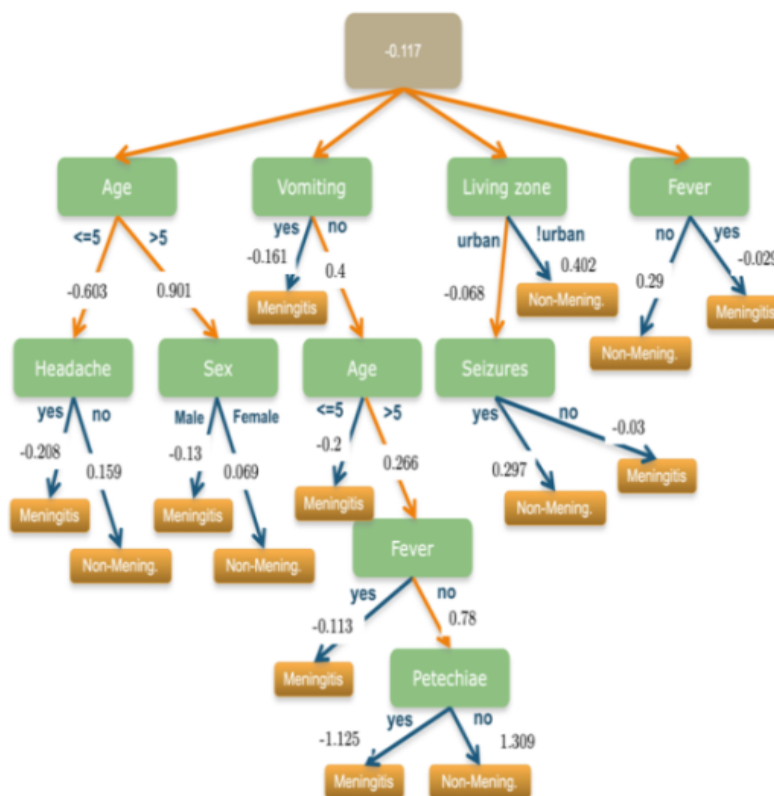


resto de los 1.521 individuos fueron diagnosticados correctamente como no teniendo la enfermedad. Los indicadores de rendimiento que se presentan en la última columna de la Tabla 5.8, fueron calculados en base a estos valores. Como se puede ver, los valores de precisión y *recall* son superiores a 0,8. Lo mismo que para el área ROC, con un valor de 0,869.

**Tabla 5.8.** Resultados de rendimiento de los algoritmos de clasificación para DM1.

|                           | J48   | Random Forest | Naïve Bayes | ADTree |
|---------------------------|-------|---------------|-------------|--------|
| TP-Rate ( <i>recall</i> ) | 0,860 | 0,846         | 0,858       | 0,859  |
| FN-Rate                   | 0,140 | 0,154         | 0,142       | 0,141  |
| TN-Rate (Especificidad)   | 0,744 | 0,748         | 0,746       | 0,763  |
| FP-Rate                   | 0,256 | 0,252         | 0,254       | 0,237  |
| Precision                 | 0,809 | 0,803         | 0,809       | 0,821  |
| F-Measure                 | 0,809 | 0,803         | 0,808       | 0,839  |
| ROC                       | 0,826 | 0,847         | 0,854       | 0,869  |

La Figura 5.6 muestra el árbol de decisión obtenido después de aplicar el algoritmo ADTree sobre los datos experimentales. Como se puede apreciar, no todos los 12 atributos seleccionados a priori fueron utilizados por ADTree. Para generar el modelo de clasificación, DM1, ADTree seleccionó los atributos edad, zona de residencia, sexo, y solamente cinco de los nueve síntomas disponibles en la base de datos: dolor de cabeza, fiebre, vómitos, convulsiones y petequias.



**Figura 5.6.** Árbol de decisión ADTree para el diagnóstico de la meningitis (DM1).



**Tabla 5.9.** Matriz de Confusión de DM1 con validación cruzada de 10 iteraciones.

|            |               | Realidad   |               |
|------------|---------------|------------|---------------|
|            |               | Meningitis | No meningitis |
| Predicción |               | 2.518 (P)  | 1.994 (N)     |
|            | Meningitis    | 2.163 (TP) | 473 (FP)      |
|            | No meningitis | 355 (FN)   | 1.521 (TN)    |

### 5.3.3 Modelo de Decisión de Enfermedad Meningocócica (DM2)

**Objetivo:** El Modelo de Decisión de la Enfermedad Meningocócica (DM2) fue construido con el objetivo de diagnosticar los casos de uno de los tipos más graves de meningitis. Al igual que en DM1, de nuevo el modelo decisión se basa en el cuadro clínico del paciente y otros aspectos no invasivos del mismo presentes en la base de datos de SINAN.

**Pre-procesamiento:** Los atributos seleccionados de DB2 fueron: los nueve síntomas antes mencionados, la zona de residencia, la edad y el sexo. Además, en este caso, el tipo de agente causante (atributo CON\_DIAGES en la Tabla 5.2) fue la variable objetivo que clasificó los casos en Enfermedad Meningocócica (MD) o ausencia de la misma (Non-MD). El tipo de agente causante presentaba en la base de datos 10 valores posibles para identificar a los diferentes tipos de agente causantes de la meningitis (ver Tabla 5.2). Anteriormente, estos 10 tipos fueron agrupados en 4 (ver Tabla 5.4). Sin embargo, en la construcción de DM2, con el objetivo de categorizar los registros en dos clases, otra categorización ha sido necesaria: se agruparon en una primera categoría (MD) los registros del grupo 1 (con el tipo de agente causante con valores 1, 2 o 3, es decir, los tres posibles casos de Enfermedad Meningocócica); aquellos de los grupos 2 y 3 (que poseían los valores 5, 7, 9 y 10) fueron agrupados en una segunda categoría etiquetada como Non-MD (ver Tabla 5.10). Los registros del grupo 4 ya se habían eliminado.

**Tabla 5.10.** Agrupación de los tipos de meningitis en dos categorías para generar DM2.

| Tipos                         | Categorías | Descripción                          |
|-------------------------------|------------|--------------------------------------|
| 1, 2, 3<br>(Grupo 1)          | 1          | Enfermedad Meningocócica (MD)        |
| 5, 7, 9, 10<br>(Grupos 2 y 3) | 2          | No-Enfermedad Meningocócica (Non-MD) |

Como ya se ha mencionado anteriormente, muchos de los registros de DB2 estaban incompletos y, por lo tanto, faltaban algunos de sus valores. En primer lugar se eliminaron todos los registros sin información relativa a la, la clasificación del caso, confirmado o descartado, y al tipo de meningitis (3.406 registros). Tales registros fueron eliminados pues no tenían utilidad para generar o validar ninguno de los modelos de decisión construidos. Además, y siguiendo las indicaciones de nuestros médicos expertos eliminamos los registros con 5 o más síntomas faltantes.

En relación con el pre-procesamiento del conjunto de datos de entrenamiento, eliminamos de DB2 todos los registros en los que faltaba o era desconocido el valor del tipo de agente causante (CON\_DIAGES). Además, y de acuerdo al criterio de nuestros expertos médicos, eliminamos aquellos registros con 5 o más síntomas faltantes. Estas acciones redujeron el número de registros en nuestro conjunto de entrenamiento a 4.171 casos (ver Tabla 5.5), donde el 57% correspondía a la categoría Non-MD y el 43% correspondía a la categoría MD. A continuación, se exploraron en WEKA un gran número de clasificadores estadísticos con el conjunto de entrenamiento DB2, con el fin de encontrar un modelo capaz de predecir la Enfermedad Meningocócica. Entre otros se probaron: J48 AD y C4.5 AD, MVS, ADTree, *Random Forest*, *Naïve Bayes* y Redes Bayesianas.

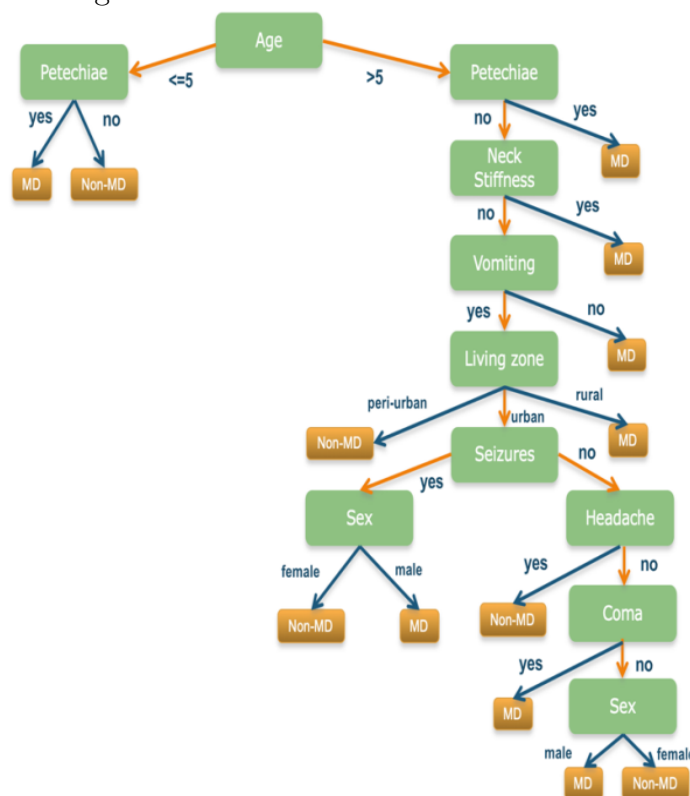
**Resultados:** La Tabla 5.11 presenta los resultados de rendimiento de los diferentes algoritmos de clasificación estudiados para DM2 tras realizar una validación cruzada de 10 iteraciones. Con todos ellos se obtuvieron buenos resultados, con especificidad, sensibilidad y valores de área ROC superiores o bien próximos a 0,9. Como se puede ver, el clasificador J48 muestra un buen rendimiento en todos los indicadores, incluso el mejor valor de área ROC, es decir, 0,959. Por tanto, J48 fue el clasificador seleccionado para construir el modelo de decisión de la Enfermedad Meningocócica en el SCAD.

**Tabla 5.11.** Resultados de rendimiento de los algoritmos de clasificación para DM2.

|                         | J48   | Random Forest | Naive Bayes | ADTree | MVS   | Bayes Net |
|-------------------------|-------|---------------|-------------|--------|-------|-----------|
| TP-Rate (Sensibilidad)  | 0,906 | 0,892         | 0,889       | 0,898  | 0,907 | 0,899     |
| FN-Rate                 | 0,093 | 0,108         | 0,111       | 0,102  | 0,093 | 0,111     |
| TN-Rate (Especificidad) | 0,969 | 0,748         | 0,950       | 0,976  | 0,972 | 0,950     |
| FP-Rate                 | 0,030 | 0,252         | 0,050       | 0,024  | 0,028 | 0,050     |
| Precisión               | 0,957 | 0,930         | 0,924       | 0,944  | 0,945 | 0,924     |
| F-Score                 | 0,931 | 0,929         | 0,924       | 0,942  | 0,944 | 0,924     |
| ROC                     | 0,959 | 0,966         | 0,867       | 0,939  | 0,939 | 0,967     |

**Resultados y Validación:** El modelo de decisión de la Enfermedad Meningocócica seleccionado se validó mediante validación cruzada de 10 iteraciones. De acuerdo con la matriz de confusión obtenida (Tabla 5.12), 1.612 y 2.320 pacientes fueron diagnosticados correctamente como MD y non-MD, respectivamente. Además, 167 y 72 fueron clasificados erróneamente como casos non-MD y MD, sobre un total de los 4.171 registros del conjunto de datos DB2 (ver Tabla 5.5). Los indicadores de rendimiento que se presentan en la primera columna de la Tabla 5.11, fueron calculados en base a estos valores. Como se puede ver, los valores de precisión, *recall* y ROC son todos superiores a 0,9.

La Figura 5.7 muestra el AD obtenido después de aplicar el algoritmo J48. Al igual que en el modelo anterior, podemos observar que no todos los atributos de síntomas seleccionados por el experto están presentes en el árbol. Los atributos menos discriminatorios son eliminados, dejando un subconjunto de atributos que permiten la correcta discriminación entre clases. El árbol muestra que la edad es el atributo más discriminatorio. Para niños de 5 años o menos, las Petequias determinan la existencia de un EM. Para los mayores de 5 años, las Petequias también son el atributo discriminante, y sólo cuando éste está ausente, otros síntomas como rigidez en el cuello, vómitos o convulsiones juegan un papel importante en la determinación de la presencia de EM. Esta estructura arbórea, en términos de los síntomas más discriminantes, es sustentada por GVE, donde las Petequias son el síntoma más importante para el diagnóstico clínico de la EM.



**Figura 5.7.** Árbol de decisión correspondiente al clasificador J48 para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica (DM2).

**Tabla 5.12.** Matriz de Confusión de DM2 con validación cruzada de 10 iteraciones.

|            |        | Realidad   |            |
|------------|--------|------------|------------|
|            |        | MD         | Non-MD     |
| Predicción | MD     | 1.779 (P)  | 2.392 (N)  |
|            | Non-MD | 1.612 (TP) | 72 (FP)    |
|            |        | 167 (FN)   | 2.320 (TN) |

#### 5.3.4. Modelo de Decisión de Identificación Etiológica (DM3)

**Objetivo:** Este modelo ha sido desarrollado con el objetivo de identificar el origen etiológico probable de la meningitis, entre los agentes causales más frecuentes: bacterias o virus. A diferencia de los modelos anteriores, para éste no se ha realizado un proceso de aprendizaje automático a partir de los datos. En este caso, se han aplicado directamente reglas de decisión obtenidas a partir de las recomendaciones de las GPC relacionadas con la interpretación de las alteraciones del LCR, para determinar el origen etiológico de la meningitis.

**Procedimiento:** La Tabla 5.13 resume las características y alteraciones del LCR que indican si la sospecha de la etiología es bacteriana o aséptica, de acuerdo con la Guía de Vigilancia Epidemiológica Brasileña, GVE. Al tratar de encontrar la mejor regla de decisión para DM3, se probaron diversas opciones utilizando los atributos sugeridos en la Tabla 5.13, los cuales tenemos almacenados en nuestra base de datos: leucocitos, proteínas, cloruros, glucorraquia, neutrófilos, linfocitos y aspecto del LCR. Sin embargo, las reglas que mostraron el mejor resultado no hacen uso de todos estos atributos.

**Tabla 5.13.** Características del LCR para indicar la etiología de la meningitis, según la GVE.

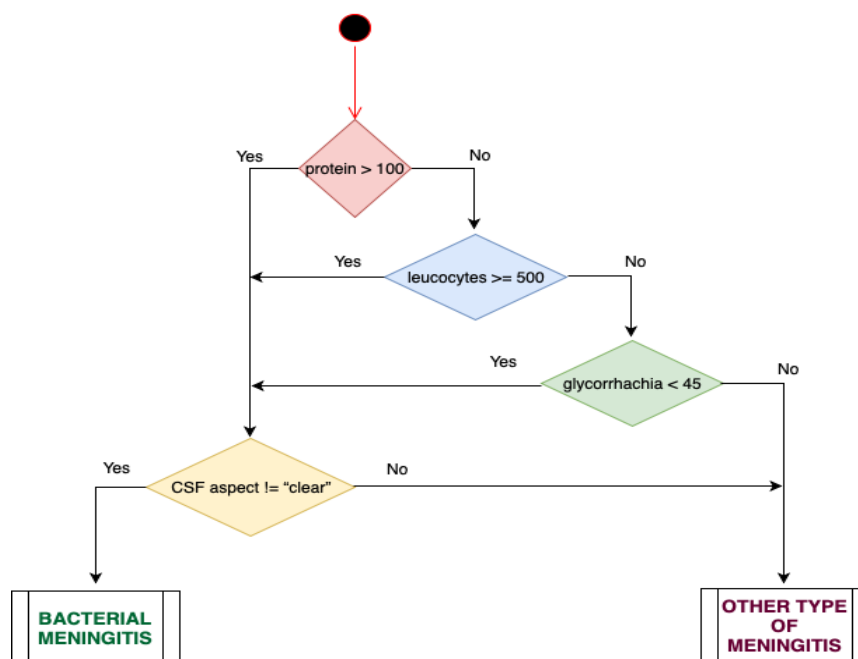
| Diagnóstico en Laboratorio | Aspecto LCR | Leucocitos en mm <sup>3</sup> | Microscopía                            | Tipos de leucocitos       | Cloruros | Proteínas mg/dl                | Glucorraquia mg/dl |
|----------------------------|-------------|-------------------------------|--|---------------------------|----------|--------------------------------|--------------------|
| Etiología bacteriana       | Turbio      | >500                          | Predominio de polimorfo nucleares      | 200 a miles (neutrófilos) | Reducido | >100 aumentado                 | Reducido           |
| Etiología aséptica         | Claro       | <500                          | Mononucleares (linfocitos y monocitos) | 5 a 500 (linfocitos)      | Normal   | 15 to 40 Ligeramente aumentado | Normal             |

Tomando como base la Tabla 5.13, podemos interpretar que, a partir de los resultados del LCR, los casos de meningitis bacteriana corresponden a: aspecto

turbio, predominio de células polimorfas nucleares, leucocitos mayores que 500 por mm<sup>3</sup>, entre ellos, neutrófilos de 200 a miles, cloruros reducidos, proteínas alta y glucorraquia reducida. Ha de tenerse en cuenta que, siguiendo las recomendaciones de la experta médica, agrupamos los seis tipos posibles de aspecto del LCR que se pueden encontrar en la base de datos en dos grupos: claro y no claro. Este último grupo incluye los siguientes aspectos: purulento, hemorrágico, turbio, xantocrómico y otros (ver Tabla 5.2). No usamos los resultados de la microscopía (columna 4, Tabla 5.13), debido a que esos datos están mejor especificados en los tipos de leucocitos (columna 5, Tabla 5.13), que únicamente toma dos valores, linfocitos o neutrófilos. Además, algunos valores de los atributos del LCR no están explicitados numéricamente en la Tabla 5.13, constando sólo la información “reducido” o “normal”. Por este motivo, y en su lugar, usamos categorías numéricas siguiendo las recomendaciones de la literatura médica. Por ejemplo, el cloruro se etiqueta en la categoría reducida si su valor es inferior a 120 (Mejía y Ramelli, 2006).

A continuación, hemos llevado a cabo varios experimentos con el fin de determinar la regla o conjunto de reglas que mejor conducía a diagnósticos precisos de meningitis bacteriana. Cuando agregamos cloruro en la regla, los aciertos aumentaban mucho, alcanzando casi un 92,7% de precisión. Sin embargo, muchos casos de meningitis aséptica también se diagnosticaban como bacteriana, aumentando los errores de diagnóstico de este segundo tipo. Esto significa que muchos casos de meningitis aséptica también pueden presentar reducción de cloruros, lo que lleva al modelo DM3 a equívocos y a un peor rendimiento. Por esta razón, decidimos no usar el atributo cloruro en la regla de decisión.

Por otro lado, la disminución de los niveles de glucosa en el LCR también es un dato importante para el diagnóstico de la meningitis bacteriana. Para la glucorraquia reducida, encontramos en la literatura el valor umbral de 40 mg/dl (Mejía y Ramelli, 2006). Sin embargo, en nuestras pruebas encontramos resultados ligeramente mejores (dos puntos porcentuales más de aciertos) cuando modificamos ese umbral a 45. Considerando todos estos aspectos, y después de muchos experimentos, para la meningitis bacteriana (incluidos los casos de EM), logramos los mejores resultados, es decir, el mayor número de diagnósticos correctos, empleando la siguiente regla de decisión ilustrada en la Figura 5.8. Esta regla establece lo siguiente: si se cumple alguna de las condiciones para proteínas o leucocitos o glucorraquia y al mismo tiempo el aspecto del LCR es "no claro", se considera un caso de meningitis bacteriana por DM3.

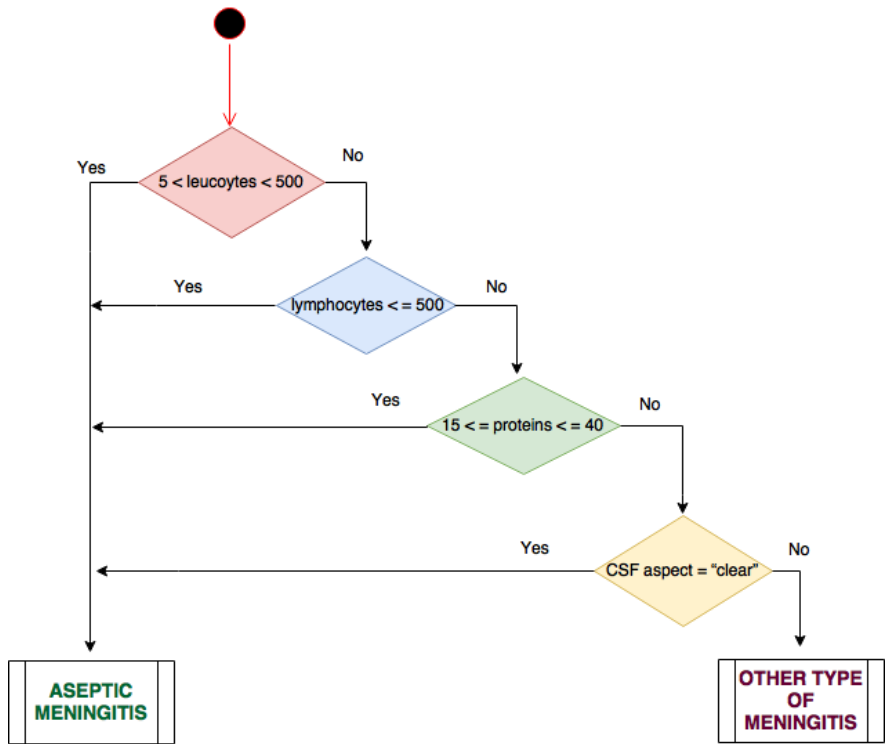


**Figura 5.8.** Modelo de decisión etiológica para meningitis bacteriana (DM3).

Para la meningitis aséptica o viral, la Tabla 5.13 sugiere que los hallazgos en el análisis del LCR son los siguientes: aspecto del LCR claro, predominio de células mononucleares, leucocitos menores de 500/mm<sup>3</sup>, entre ellos, linfocitos de 5 a 500, proteínas ligeramente altas, es decir, de 15 a 40 y glucorraquia normal. La mejor regla de decisión que hallamos, basándonos en estos datos y tras diversos experimentos, se muestra a continuación en la Figura 5.9. La regla establece que, si el paciente no se identificó previamente como siendo un caso bacteriano y el aspecto del LCR es “claro”, o hay predominio de células mononucleares, o un valor de leucocitos menor de 500 por mm<sup>3</sup>, o las proteínas están ligeramente aumentadas (de 15 a 40), se considera un caso de meningitis aséptica.

**Resultados y Validación:** Para llevar a cabo la validación de las reglas de decisión de DM3, los registros del conjunto de datos DB2, se clasificaron de acuerdo con el valor almacenado en el atributo relativo al tipo de meningitis (CON\_DIAGES), tal y cómo se explicó anteriormente (Tablas 5.2 y 5.4). Además, se eliminaron los registros con datos faltantes para los atributos empleados en las reglas, atributos del LCR. Estas acciones redujeron el número de registros en DB2 a 6.350 casos. Después de aplicar DM3 para detectar Meningitis Bacteriana (MB), 5.308 (84%) de los casos se identificaron correctamente, es decir, 1.169 fueron diagnosticados con MB y 4.139 no. Por el contrario, 745 pacientes fueron clasificados como afectados por MB sin tenerla; y 297 pacientes realmente tenían MB y no fueron diagnosticados adecuadamente. Con respecto al diagnóstico de Meningitis Aséptica (MA), después de la validación cruzada, 5.184 pacientes fueron diagnosticados correctamente (82%, esto es, 4.139 identificados como afectados por MA y 1.045 como no); 421 pacientes no tenían MA a pesar de haber sido

diagnosticadas como tal; y 745 que realmente la tenían, fueron identificados incorrectamente. Las Tablas 5.14 y 5.15 muestran las matrices de confusión para la MB y MA respectivamente.



**Figura 5.9.** Modelo de decisión etiológica para meningitis aséptica (DM3).

La Tabla 5.16 muestra el rendimiento de los tres modelos de decisión, DM1, DM2 y DM3, tras la realización de una validación cruzada de 10 iteraciones. Téngase en cuenta que en el caso de DM3, el valor ROC no tiene sentido, ya que no hay un valor de probabilidad generado después de aplicar las reglas, a diferencia de las evaluaciones de los otros dos modelos (DM1 y DM2).

**Tabla 5.14.** Matriz de Confusión para el diagnóstico de Meningitis Bacteriana (DM3).

|            |               | Realidad   |               |
|------------|---------------|------------|---------------|
|            |               | Bacteriana | No-Bacteriana |
| Predicción | Bacteriana    | 1.169 (TP) | 745 (FP)      |
|            | No-Bacteriana | 297 (FN)   | 4.139 (TN)    |
|            |               | 1.466 (P)  | 4.884 (N)     |

**Tabla 5.15.** Matriz de Confusión para el diagnóstico de Meningitis Aséptica (DM3).

|            |             | Realidad   |             |
|------------|-------------|------------|-------------|
|            |             | Aséptica   | No-aséptica |
| Predicción | Aséptica    | 4.139 (TP) | 421 (FP)    |
|            | No-aséptica | 745 (FN)   | 1.045 (TN)  |
|            |             | 4.884 (P)  | 1.466 (N)   |

**Tabla 5.16.** Resumen de los indicadores de rendimiento de los tres modelos de decisión DM1, DM2 y DM3.

| Modelo            | TP-Rate<br>( <i>recall</i> ) | FN-Rate | TN-Rate | FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | F-Score | Exactitud | Área<br>ROC | Técnica                 |
|-------------------|------------------------------|---------|---------|---------|--------------------|---------|-----------|-------------|-------------------------|
| DM1               | 0,859                        | 0,141   | 0,763   | 0,237   | 0,821              | 0,839   | 0,816     | 0,869       | ADTree                  |
| DM2               | 0,906                        | 0,093   | 0,969   | 0,030   | 0,957              | 0,931   | 0,943     | 0,959       | J48                     |
| DM3<br>Bacteriana | 0,797                        | 0,203   | 0,847   | 0,153   | 0,611              | 0,692   | 0,836     | -           | Basada<br>en<br>Experto |
| DM3<br>Aséptica   | 0,848                        | 0,152   | 0,713   | 0,287   | 0,907              | 0,877   | 0,816     | -           | Basada<br>en<br>Experto |

## 5.4 Discusión

En este capítulo se han estudiado diferentes técnicas para construir los modelos de decisión descritos en este trabajo. Los modelos más exitosos, en términos de rendimiento, se han elegido para dar soporte (y evidencias adicionales) a las decisiones médicas en el SCAD. Todos usan diferentes atributos o indicadores como entrada; algunos de ellos son observables directamente y otros se obtienen después de realizarse análisis en laboratorio. A través de los experimentos que hemos realizado, hemos tratado de responder a varias preguntas de investigación. A continuación, reflexionamos sobre las respuestas a estas preguntas en términos de la evidencia estadística que se muestra en la sección 5.3.

**Cuestión 1:** *¿Es posible realizar un diagnóstico, temprano y fiable, a un paciente sobre la posibilidad de tener meningitis, a partir de síntomas observables?*

Uno de los objetivos principales en este punto, era proporcionar a los médicos una evidencia diagnóstica basada en síntomas, para llevar a cabo un cribado rápido sobre la posibilidad de tener meningitis. La evolución de esta enfermedad depende en gran medida de la rapidez del diagnóstico y del inicio del tratamiento adecuado. Los retrasos en la administración de la medicación adecuada o en la realización de pruebas médicas invasivas pueden conducir en muchos casos a la muerte. Los países menos desarrollados o ciertas regiones aisladas, no pueden proporcionar una atención adecuada a los pacientes debido a la falta de recursos. Por esta razón, es esencial tener, al menos, algún tipo de evidencia bien fundamentada que pueda ayudar a los médicos a realizar diagnósticos rápidos, con el fin de administrar el



tratamiento adecuado para un paciente. Nuestra propuesta utiliza información del paciente que puede obtenerse rápida y fácilmente para determinar si un paciente tiene meningitis o no, incluso antes de ser hospitalizado y comenzar las pruebas de laboratorio. El algoritmo de clasificación ADTree ha mostrado el mejor rendimiento para este objetivo, con una precisión de más del 80%. Además, el *F-score*, que es un indicador de rendimiento en cuanto a precisión y *recall*, también tiene un valor superior a 0,8. Finalmente, el rendimiento del modelo se midió por el área bajo la curva ROC, con un valor de casi 0,87. Como mencionamos anteriormente, un valor de más de 0,80 tradicionalmente se considera bueno. Este indicador se usa comúnmente en la toma de decisiones médicas, y en los últimos años ha sido adoptado cada vez más por las comunidades de investigación de minería de datos y aprendizaje automático (Fawcett, 2004).

**Cuestión 2:** *¿Se puede diagnosticar de forma temprana la gravedad de la meningitis?*

El diagnóstico de la EM, uno de los tipos más graves de meningitis es un motivo constante de preocupación de las autoridades sanitarias brasileñas. Debido a su alta tasa de mortalidad y su potencial para convertirse en una epidemia, un diagnóstico temprano de esta enfermedad es crucial. Nuestro objetivo, por lo tanto, ha sido construir un modelo de decisión basado en síntomas, que pudiera ayudar a los agentes de salud a realizar un diagnóstico precoz y no invasivo de la EM.

Para ello, hemos examinado el rendimiento de varios clasificadores aplicados a nueve síntomas clínicos de un paciente, su edad, sexo y lugar de residencia. Todos ellos mostraron buenos resultados. Los valores de sensibilidad en todos los casos fueron superiores a 0,92. Valores de precisión y *recall* fueron también superiores a 0,90. El mismo resultado también se obtuvo para el área ROC, con valores superiores a 0,90 en todos los casos, por lo que estos resultados pueden considerarse excelentes. De entre éstos, el algoritmo de clasificación seleccionado para usar en nuestro SCAD fue J48, debido a sus resultados de rendimiento, área ROC de 0,959, y a las características que hacen de los AD el modelo más comprensivo para usuarios sin un conocimiento experto en técnicas de clasificación basadas en aprendizaje automático. Además, la estructura del modelo AD obtenido por J48, se ajustaba a las recomendaciones para el diagnóstico de la meningitis descritas por GVE. Por tanto, podemos concluir que es posible un diagnóstico no invasivo y temprano de la EM.

**Cuestión 3:** *¿Se puede determinar el origen etiológico de la meningitis de un paciente de forma anticipada?*

Para responder a esta pregunta, hemos contado con documentación especializada sobre este tema, GPC y otros documentos, del Ministerio de Salud de Brasil, y especialmente con el conocimiento experto de los médicos especialistas en la materia. Desafortunadamente, para confirmar este tipo diagnóstico donde es necesario determinar el origen etiológico de la enfermedad, son necesarias pruebas de laboratorios. Sin embargo, y a diferencia del cultivo de LCR, sólo se necesitan unas pocas horas para obtener los resultados de la prueba química-citológica del LCR. A partir de los atributos obtenidos en estas pruebas y siguiendo tanto las recomendaciones encontradas en la literatura, como los consejos de los médicos, se definieron y probaron varios modelos para encontrar aquellos que demostraran el mejor rendimiento para los casos etiológicos más comunes de meningitis, es decir, bacteriano y aséptico. Para construir los modelos sólo se tuvieron en cuenta los atributos del LCR que teníamos disponibles en la base de datos proporcionada por SINAN, y que originalmente se obtuvieron del análisis químico y citológico. Se probaron varias combinaciones de esos atributos, ajustándolos con diferentes valores para dichos parámetros. Las mejores reglas de decisión obtenidas se codificaron en el modelo de decisión, DM3. Atributos como el aspecto del LCR, los leucocitos y las proteínas son significativos para ambos modelos. Un diagnóstico de MB también necesita información relativa a la glucorraquia, mientras que el modelo de la MA incluye un atributo relativo a los valores de linfocitos. Los resultados de DM3 en los experimentos realizados con casos de MA muestran resultados similares a DM1, es decir, valores en general superiores a 0,8. En el caso de MB, los resultados de DM3 muestran el peor desempeño donde el indicador más bajo es la precisión con un valor de 0,611 y el más alto es la especificidad con 0,847.

Por otro lado, en los tres modelos antes descritos podemos identificar una tasa promedio de *FN-Rate* de aproximadamente un 20%. Hemos estudiado y analizado los datos de entrada con el objetivo de encontrar el motivo de estos resultados. Finalmente, hemos concluido que la mayoría de estos casos podrían corresponder a datos de entrada erróneos. Se ha de tener en cuenta que el conjunto de datos original contenía muchos errores, ya que esta información es recopilada manualmente por el personal de las Unidades de Salud de la región brasileña de Bahía. Al comienzo de esta investigación, filtramos y corregimos la mayoría de ellos cumpliendo los criterios de coherencia y consistencia sugeridos por los expertos. Sin embargo, sospechamos que la mayoría de esos casos de FN se corresponden a información incorrecta, ya que otros casos similares (y con los mismos valores en los predictores) condujeron a diagnósticos correctos.

#### 5.4.1 Explicabilidad de los modelos

Como se mencionó en el Capítulo 2, la IA Explicable recomienda que los sistemas inteligentes sean más transparentes para sus usuarios, proporcionándoles formas de comprender cómo se tratan las informaciones que llevan a la toma de decisiones. Como indicamos anteriormente, los árboles de decisión generados por los clasificadores ADTree y J48 fueron seleccionados para los modelos de decisión DM1 y DM2 respectivamente. Además de por su precisión, estos clasificadores fueron seleccionados por su alta capacidad de interpretación. El algoritmo J48 tiene la simplicidad de un modelo en forma de AD; sin embargo, a pesar de esta simplicidad, es capaz de diagnosticar satisfactoriamente el tipo de meningitis que tiene un paciente. A su vez, el modelo ADTree se forma a partir de un conjunto de reglas de predicción débiles y fáciles de comprender, que cuando se combinan en una única regla poseen una buena capacidad predictiva.

Con este objetivo, y tal como indicamos en el Capítulo 4, el SCAD muestra una explicación textual en el *dashboard*, para una mejor comprensión de la predicción de los modelos. En el caso de DM2, el sistema informa de la ruta de decisión del árbol de la predicción, J48 AD. Para DM1, muestra la lista de síntomas que contribuyen a la predicción o la evidencia en su contra, utilizando la predicción asociada a cada nodo de decisión del ADTree, así como el margen de clasificación.

También para facilitar la comprensibilidad de las predicciones, el SCAD muestra información sobre el porcentaje de casos almacenados en la base de datos, cuyos síntomas y valores del LCR coinciden con los valores correspondientes del caso analizado. De esta manera, el caso se ubica en el conjunto de datos global para ayudar al médico en el diagnóstico, proporcionándole evidencias adicionales. La Tabla 5.17 muestra un ejemplo de combinación de síntomas con las dos posibles clasificaciones y su proporción, o probabilidad, encontrada en la base de datos. De acuerdo con el ejemplo, para esta combinación de síntomas, 71% de los pacientes tenían meningitis y 29% no la tenían.

**Tabla 5.17.** Ejemplo de combinación de síntomas y su porcentaje para las dos clasificaciones.

| Fieb. | Cefal . | Vomito | Rigidez | Abult. | Kernig / Brudz. | Coma | Peteq. | Convuls. | Clasific.     | Probab. |
|-------|---------|--------|---------|--------|-----------------|------|--------|----------|---------------|---------|
| Sí    | No      | No     | Si      | No     | No              | No   | Si     | No       | Meningitis    | 71%     |
| Sí    | No      | No     | Si      | No     | No              | No   | Si     | No       | No Meningitis | 29%     |

Para la segunda etapa del diagnóstico, igualmente se proporciona información estadística sobre la probabilidad de tener la Enfermedad Meningocócica. Los atributos empleados son los 9 síntomas y el tipo de meningitis, que puede ser MD o No-MD.

Para la tercera etapa, o sea, el diagnóstico etiológico, se proporciona la misma información, pero esta vez utilizando información adicional sobre la prueba químico-citológica del LCR utilizada para construir DM3: proteínas, leucocitos, glucorraquia, linfocitos y aspecto del LCR. Se muestra la probabilidad de determinada combinación de atributos del LCR para meningitis bacteriana y aséptica. Teniéndose en cuenta que no todos los valores de los atributos eran binarios, se llevó a cabo su categorización con solamente dos posibilidades, también de acuerdo con los criterios adoptados para construir DM3. La Tabla 5.18 muestra esa categorización.

**Tabla 5.18.** Categorización de los atributos del LCR.

| Atributo        | Condición                 | Categoría | Condición                     | Categoría  |
|-----------------|---------------------------|-----------|-------------------------------|------------|
| Proteínas       | LAB_PROT > 40             | 1         | LAB_PROT <= 40                | 2          |
| Leucocitos      | LAB_LEUCO > 500           | 1         | LAB_LEUCO <= 500              | 2          |
| Glucorraquia    | LAB_GLICO < 45            | 1         | LAB_GLICO >= 45               | 2          |
| Linfocitos      | LAB_LINFO <= 500          | 1         | LAB_LINFO > 500               | 2          |
| Aspecto del LCR | LAB_ASPECT = 1<br>(Claro) | 1         | LAB_ASPECT != 1<br>(No claro) | 2          |
| Etiología       | CON_DIAGES = 4            | Viral     | CON_DIAGES != 4               | Bacteriana |

La Tabla 5.19 muestra un ejemplo de combinación de atributos de LCR ya categorizados, con su probabilidad para meningitis bacteriana y viral. De acuerdo con el ejemplo, para esta combinación de valores del LCR, 80% de los pacientes de la base de datos tenían meningitis bacteriana y 20% tenían meningitis viral.

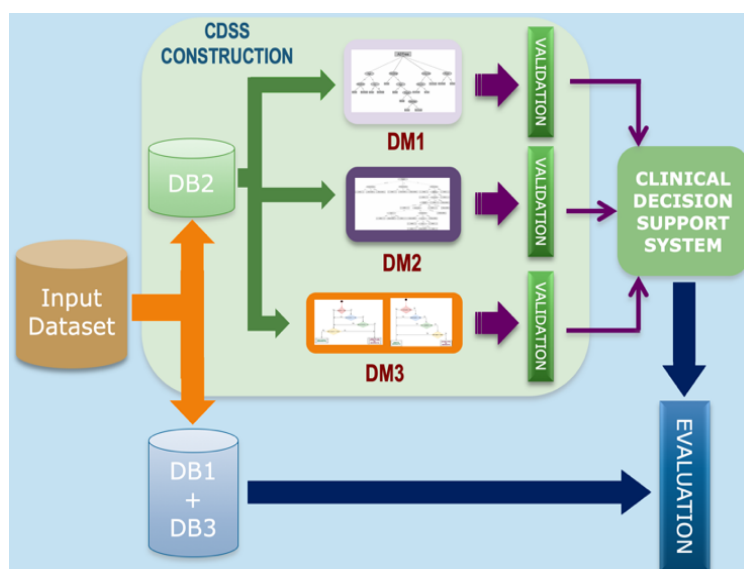
**Tabla 5.19.** Ejemplo de combinación de atributos del LCR y su porcentaje para los dos tipos de meningitis.

| Proteínas | Leucocitos | Glucorra. | Linfocitos | Aspecto del LCR | Diagnóstico etiológico | Probabilidad |
|-----------|------------|-----------|------------|-----------------|------------------------|--------------|
| 1         | 1          | 2         | 2          | 2               | Bacteriana             | 80%          |
| 1         | 1          | 2         | 2          | 2               | Viral                  | 20%          |

# 6

## Evaluación del SCAD

Los modelos de decisión del SCAD sobre meningitis, descritos en el capítulo anterior, se han construido y evaluado en dos etapas: primero individualmente (tal y como se describió en el capítulo anterior) y, posteriormente, combinados todos los modelos e integrados en el sistema. La Figura 6.1 muestra un diagrama de flujo que resume los procedimientos realizados para construir los modelos de decisión y para su posterior evaluación.



**Figura 6.1.** Diagrama de flujo de la construcción y evaluación del SCAD.

Conforme se muestra en la Tabla 5.1, la base de datos de meningitis de SINAN contiene registros de casos confirmados, casos descartados y casos sospechosos que no fueron posteriormente confirmados (sin información sobre la clasificación final

del mismo). Debido a que ésta es bastante extensa, fue posible dividir dicha base de datos con dos finalidades: entrenamiento de los modelos de decisión (DB2) y validación o evaluación del sistema (DB1+DB3). Esto último posibilita que los registros de pacientes utilizados para entrenar los modelos predictivos sean diferentes de los registros utilizados para la evaluación del SCAD. Así, la validación se torna en una simulación de la utilización del sistema en una situación real.

Estos dos aspectos diferencian este trabajo de investigación de otros encontrados en la literatura para el diagnóstico de enfermedades (ver Tabla 3.3), conforme hemos visto en el Capítulo 3. En el diagnóstico de la meningitis, en (Mago et al., 2012) se emplearon 16 registros en la validación de un SCAD para el diagnóstico de niños de hasta siete años de edad, sin discriminar entre meningitis bacteriana y viral. En (Ocampo et al., 2011) se emplearon 30 registros de una base de datos virtual para validar el SCAD para el diagnóstico de la meningitis. En (Weitzel et al., 2005), sólo se utilizaron 15 registros en la validación de siete tipos de meningitis.

Así, para llevar a cabo la evaluación, el SCAD también se puede utilizar como herramienta de simulación. Aprovechando las ventajas que ofrece el entorno de simulación NetLogo, en el SCAD fue desarrollado un Modo Simulación (MS) que permite simular el diagnóstico de miles de pacientes con los síntomas típicos de la meningitis, generados a partir de datos reales. El SCAD en el MS se comporta como si los pacientes hubieran sido evaluados en el SCAD en una situación real, desde su llegada a la unidad de salud hasta la realización de la prueba química citológica del LCR.

De acuerdo con la propuesta de este trabajo de investigación, y tal como se indica en el capítulo 4, fueron establecidas tres etapas diferentes para el diagnóstico de la meningitis en el SCAD: i) diagnóstico inicial de la meningitis; ii) diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica y iii) diagnóstico etiológico (MB y MA). El objetivo principal de la evaluación fue explorar el rendimiento del sistema desarrollado mediante el diagnóstico de un gran número de pacientes virtuales, imitándose el comportamiento habitual cuando se sospecha que un paciente tiene meningitis.

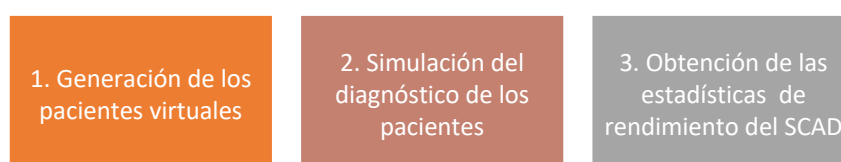
Tal y como se indica anteriormente, para simular los pacientes reales que fueron diagnosticados, se empleó la base de datos de evaluación, compuesta de los subconjuntos DB1 y DB3. La Tabla 5.5 muestra más detalles de cómo están formados estos subconjuntos y la Tabla 6.1 resume cómo fueron utilizados en cada etapa de la evaluación: las dos primeras columnas proporcionan información sobre el nombre de esos conjuntos de datos y el intervalo de tiempo de la información contenida en ellos; las dos últimas informan de la cantidad de registros utilizados en cada etapa de los experimentos de evaluación.

**Tabla 6.1.** Composición de las bases de datos usadas para la evaluación.

| <i>Dataset</i> | Período     | Registros utilizados para clasificación de meningitis | Registros utilizados para el diagnóstico de EM y etiológico |
|----------------|-------------|---|---|
| DB1            | 2003 a 2006 | 3.136   | 1.549   |
| DB3            | 2014 a 2016 | 2.095   | 1.047   |
| Total          |             | 5.231   | 2.596   |

## 6.1 Funcionamiento del SCAD como Herramienta de Simulación

El SCAD, en su MS, permite generar pacientes virtuales a partir de datos reales, realizar su diagnóstico y obtener las medidas estadísticas empleadas para la evaluación del sistema. Inicialmente se generan los pacientes de acuerdo con la información almacenada en las bases de datos de evaluación. Por cada registro de correspondiente a un paciente, se simulan cada una de las etapas correspondientes al proceso de diagnóstico que dicho paciente seguiría de acuerdo con el proceso de gestión de la meningitis en Brasil (Figura 1.4). Finalmente, se calculan los indicadores de rendimiento del sistema. Estas tres funcionalidades están ilustradas en la Figura 6.2 y son descritas a continuación:



**Figura 6.2** Funcionalidades del SCAD en MS.

1. **Generación de los pacientes virtuales:** El SCAD genera un agente Paciente a partir de cada uno de los registros de paciente contenidos en el conjunto de datos de evaluación. Estos se corresponden con los conjuntos de datos DB1 y DB3 y están almacenados en el componente EHR de la arquitectura. Los agentes Paciente tienen idénticos atributos a los seleccionados para entrenar los modelos de decisión: los nueve síntomas observables, sexo, edad, zona donde vive, clasificación y tipo de meningitis

- (ver Tabla 5.2). Los registros con datos faltantes son directamente descartados, de acuerdo con los requisitos de cada etapa del diagnóstico.
2. **Simulación del diagnóstico de los pacientes:** Después de generados los agentes Paciente, se realiza el diagnóstico de cada uno de ellos por medio del agente del SCAD responsable de cada una de las etapas del diagnóstico, es decir, Agente de Triage, Agente EM y Agente Etiológico.
  3. **Obtención de las estadísticas de rendimiento:** Para cada paciente diagnosticado, se compara el diagnóstico realizado por el SCAD en cada etapa, con el diagnóstico real que está almacenado en la base de datos. Los aciertos y errores son computados en forma de matriz de confusión, es decir, se calculan los indicadores TP, FP, TN y FN. Una vez obtenidos los valores de la matriz de confusión, se calculan otras medidas estadísticas de validación: TP-Rate (sensibilidad), FP-Rate, FN-Rate, TN-Rate (especificidad), PPV (precisión), Exactitud y F-score.

## 6.2 *Dashboard* del SCAD en Modo Simulación

El *dashboard* del SCAD está implementado en NetLogo. Las funcionalidades del MS del SCAD son accionadas a través de botones en la interfaz. La matriz de confusión y las medidas estadísticas obtenidas, son mostradas en tiempo real mediante elementos de monitorización. En la Figura 6.3 se muestra la interfaz del Modo Simulación.

A la izquierda están los dos botones utilizados para iniciar la simulación. El botón INICIAR borra de la pantalla todos los valores de la simulación anterior y el botón GENERAR PACIENTES inicializa los agentes Pacientes con los datos reales de la base de datos de validación.

El botón MENINGITIS evalúa los pacientes para verificar si tienen o no meningitis. Debajo de este botón se muestran las medidas estadísticas y la matriz de confusión obtenidas en esta primera etapa del diagnóstico.

Para proseguir con la simulación, se acciona el botón MD. Solamente los pacientes que fueron anteriormente diagnosticados con meningitis son evaluados. Al igual que en el caso anterior, bajo este botón se muestran las medidas estadísticas y la matriz de confusión obtenidas en el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica.

A continuación, se acciona el botón BACTERIANA para verificar si los pacientes tienen meningitis bacteriana. En esta etapa los pacientes, evaluados anteriormente únicamente con los datos no invasivos, son evaluados usando los datos de la prueba



química citológica del LCR. En los monitores que aparecen bajo este botón se muestran los aciertos y errores de diagnóstico. A continuación, se debe accionar el botón VIRAL para verificar si los pacientes que no fueron evaluados con meningitis bacteriana tienen meningitis viral. También se muestran debajo los aciertos y errores de diagnóstico.

Por fin, para obtener el resultado final de la exactitud del diagnóstico etiológico de los pacientes con meningitis, lo que incluye los casos de EM, meningitis bacteriana y viral, se acciona el botón EXACTITUD DIAG. ETIOLÓGICO. Este muestra los aciertos y errores en forma numérica y porcentual.

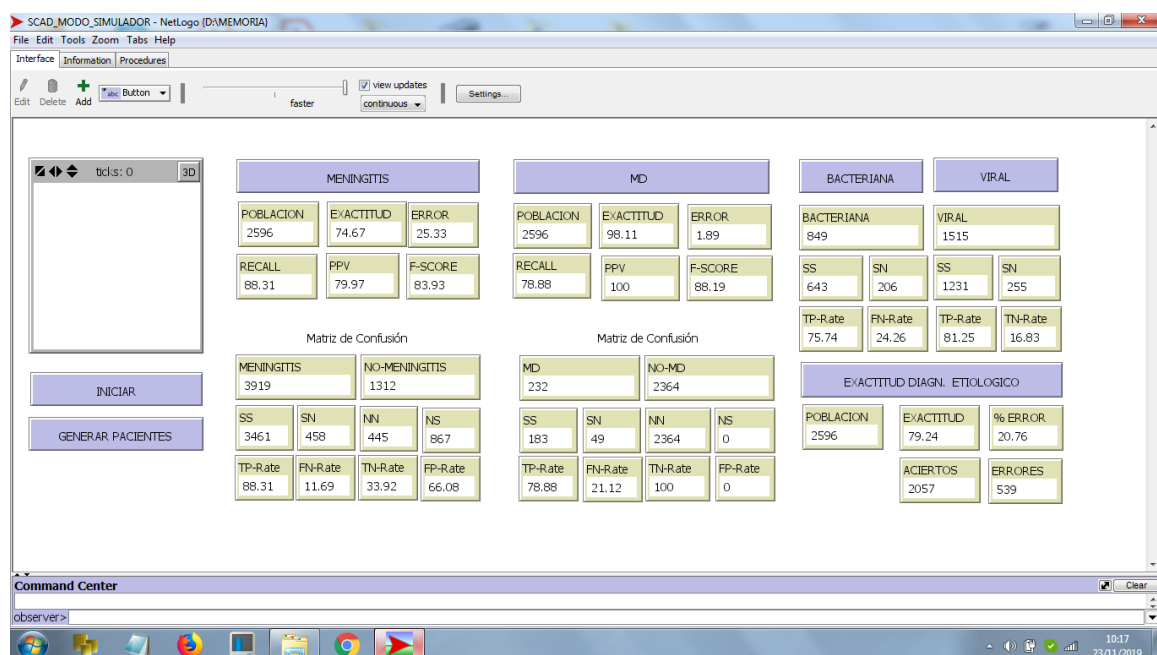


Figura 6.3. Dashboard del SCAD en Modo Simulación.

## 6.3 Resultados de evaluación del SCAD

Las siguientes subsecciones describen los resultados de rendimiento del SCAD para cada una de las tres etapas del diagnóstico de la meningitis.

### 6.3.1. Diagnóstico de Meningitis

Para validar la capacidad de predicción de SCAD en la tarea de clasificar la Meningitis, es decir, decidir si un paciente está afectado por la enfermedad o no, 5.231 (3.136 DB1+2.095 DB3) pacientes reales fueron simulados. El agente de Triage de meningitis (*Triage Agent*) clasificó estos pacientes de la siguiente forma:

3.461 individuos fueron diagnosticados adecuadamente con meningitis y 445 sin ella; no se identificaron adecuadamente 458 personas con meningitis y 867 se clasificaron incorrectamente con esta enfermedad. La Tabla 6.2 muestra la matriz de confusión. En la Tabla 6.3 se muestran los indicadores de calidad para medir la precisión del diagnóstico de la meningitis. El sistema demostró un excelente desempeño en el diagnóstico de casos de meningitis, alcanzando el 88,31% de los casos (sensibilidad) y el 33,92% de los casos de no meningitis (especificidad). La precisión fue del 79,97% y el F-score fue del 83,9%.

**Tabla 6.2** Matriz de confusión para el diagnóstico de meningitis en el MS.

|            |               | Realidad   |               |
|------------|---------------|------------|---------------|
|            |               | Meningitis | No-Meningitis |
| Predicción | Meningitis    | 3.461 (TP) | 867 (FP)      |
|            | No-Meningitis | 458 (FN)   | 445 (TN)      |

**Tabla 6.3.** Resultados del SCAD para el diagnóstico de meningitis en MS.

| Mening.<br>TP-Rate<br>(Sensibilidad o<br><i>recall</i> ) | Mening.<br>FN-Rate | No-Mening.<br>TN-Rate<br>(Especificidad) | No-Mening.<br>FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | F-score |
|--|--------------------|--|-----------------------|--------------------|---------|
| 0,883  | 0,117              | 0,339                                    | 0,660                 | 0,799              | 0,839   |

### 6.3.2 Diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica

Después de ser clasificados como casos de meningitis, los pacientes fueron transferidos al agente responsable del diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica (*MD Agent*). Aquí, el número de casos en el conjunto de datos de evaluación se redujo hasta los 2.596 (1.549 DB1 + 1.047 DB3), en lugar de 3.461, ya que se eliminaron los registros con datos faltantes en los atributos relativos a las pruebas químicas y citológicas, así como los pacientes sin meningitis. En esta etapa, el 80,6% de los 2.596 casos se clasificaron correctamente, identificando 187 casos de Enfermedad Meningocócica (MD) de los 232 existentes. Sin embargo, el diagnóstico fue erróneo en el 46,95% de los casos que no sufrían Enfermedad Meningocócica (no-MD). La Tabla 6.4 muestra la matriz de confusión. Esto significa que 1.110 casos que no sufrían MD fueron clasificados como MD, lo que en principio comprometería el rendimiento general del sistema en esta etapa de la evaluación. Con el objetivo de resolver este problema, exploramos si nuestro componente etiológico podría ser capaz de subsanar esos fallos.

En consecuencia, y considerando que la Enfermedad Meningocócica también es un tipo de MB, los 2.596 pacientes fueron sometidos al agente responsable del diagnóstico etiológico del SCAD (*Etiological Agent*), que evaluó si un caso era MB o no. A continuación, si un caso era identificado como bacteriano positivo, y si el agente EM (*MD Agent*) lo había diagnosticado previamente como MD, el componente etiológico confirmaba este primer diagnóstico. Sin embargo, si el diagnóstico etiológico de un caso inicialmente diagnosticado como MD, no confirma que sea un caso de meningitis bacteriana, dicho caso se reclasifica como no-MD. Utilizando este procedimiento fue posible rectificar el diagnóstico de los 1.110 falsos positivos diagnosticados por el agente EM, pero también se redujeron los verdaderos positivos del 80,6% al 78,88%. En la Tabla 6.5 se muestra la matriz de confusión final tras la reclasificación. Con este procedimiento se alcanzó casi el 80% de aciertos en los casos de MD y el 100% en los casos no-MD (*TN-Rate*); la precisión alcanzada fue del 100% y el *F-score* fue del 88,1%. La Tabla 6.6 muestra el conjunto de indicadores sobre el rendimiento final de SCAD en el diagnóstico de casos de MD.

**Tabla 6.4** Matriz de confusión inicial para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en MS.

|            |       | Realidad |            |
|------------|-------|----------|------------|
|            |       | MD       | No-MD      |
| Predicción |       | 232 (P)  | 2.364 (N)  |
|            | MD    | 187(TP)  | 1.110 (FP) |
|            | No-MD | 45 (FN)  | 1.254 (TN) |

**Tabla 6.5.** Matriz de confusión final para el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en MS.

|            |       | Realidad |            |
|------------|-------|----------|------------|
|            |       | MD       | No-MD      |
| Predicción |       | 232 (P)  | 2.364 (N)  |
|            | MD    | 183(TP)  | 0(FP)      |
|            | No-MD | 49 (FN)  | 2.364 (TN) |

**Tabla 6.6.** Resultados del SCAD en el diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica en el MS.

| MD<br>TP-Rate<br>(Sensibilidad<br>o recall) | MD<br>FN-Rate | No-MD<br>TN-Rate<br>(Especificidad) | No-MD<br>FP-Rate | Precision<br>(PPV) | F-score |
|---|---------------|-------------------------------------|------------------|--------------------|---------|
| 0,788                                       | 0,211         | 1,000                               | 0,000            | 1,000              | 0,881   |

### 6.3.3 Diagnóstico Etiológico

En la tercera etapa, nuestro sistema diagnostica la etiología de la meningitis de los pacientes. Para este propósito, el agente etiológico (*Etiological Agent*) tenía que determinar si el paciente tenía una enfermedad bacteriana o aséptica. Inicialmente, el conjunto de datos era de 2.596 (1.549 DB1 + 1.047 DB3) registros de pacientes. Sin embargo, este número se redujo a 2.364 registros, ya que sólo los pacientes que no tenían MD (no-MD) fueron considerados.

De estos 2.364 pacientes, 849 casos tenían otro tipo de MB diferente a la MD y 1.515 eran casos de MA. Tras el diagnóstico del agente etiológico, 643 pacientes fueron correctamente diagnosticados con MB y 1.231 con MA; 206 casos con MB no fueron detectados y 284 con MA tampoco fueron identificados (la Tabla 6.7 muestra la matriz de confusión).

Se puede observar que en este caso, el agente hace el diagnóstico de las dos condiciones a la vez, por tanto, la matriz representada en la Tabla 6.7 muestra el número de aciertos y errores para la dos condiciones en conjunto y difiere de la matriz de confusión anteriormente mostrada en el hecho de que no presenta los valores para TN y FN, pues los casos que son no-MB son los positivos para MA y los no-MA son los positivos para MB. La Tabla 6.8 muestra los resultados del SCAD en el diagnóstico de MB y MA en el Modo Simulación. La exactitud del diagnóstico etiológico, considerando las dos condiciones a la vez fue de 79,3%.

**Tabla 6.7.** Matriz de confusión para diagnóstico de MB y MA en MS.

|            |    | Realidad |            |
|------------|----|----------|------------|
|            |    | MB       | MA         |
| Predicción | Sí | 643 (TP) | 1.231 (TP) |
|            | No | 206 (FN) | 284 (FN)   |

**Tabla 6.8.** Resultados del SCAD en el diagnóstico de MB y MA en el MS.

| Diagnóstico | TP-Rate<br>Sensibilidad<br>o recall | FN-Rate | TN-Rate<br>Especificidad | FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | Exactitud | F-score |
|-------------|-------------------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------|-----------|---------|
| MB          | 0,757                               | 0,243   | 0,813                    | 0,187   | 0,694              | 0,793     | 0,724   |
| MA          | 0,813                               | 0,187   | 0,757                    | 0,243   | 0,857              | 0,793     | 0,835   |

La Tabla 6.9 muestra un resumen de los resultados de rendimiento alcanzados por el SCAD en los diagnósticos de meningitis, MD, MB y MA, en el proceso de evaluación realizado en el Modo de Simulación.

**Tabla 6.9.** Indicadores del diagnóstico realizado por el SCAD en cada etapa de la simulación.

| Diagnóstico | TP-Rate<br>Sensibilidad o<br><i>recall</i> | FN-Rate | TN-Rate<br>Especificidad | FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | Exactitud | F-score | Cantidad de<br>registros<br>evaluados |
|-------------|--|---------|--------------------------|---------|--------------------|-----------|---------|---------------------------------------|
| Meningitis  | 0,883                                      | 0,117   | 0,339                    | 0,660   | 0,799              | 0,747     | 0,839   | 5.231                                 |
| MD          | 0,788                                      | 0,211   | 1,000                    | 0,000   | 1,000              | 0,981     | 0,881   | 2.596                                 |
| MB          | 0,757                                      | 0,243   | 0,813                    | 0,187   | 0,694              | 0,793     | 0,724   | 2.364                                 |
| MA          | 0,813                                      | 0,187   | 0,757                    | 0,243   | 0,857              | 0,793     | 0,835   | 2.364                                 |

## 6.4 Discusión

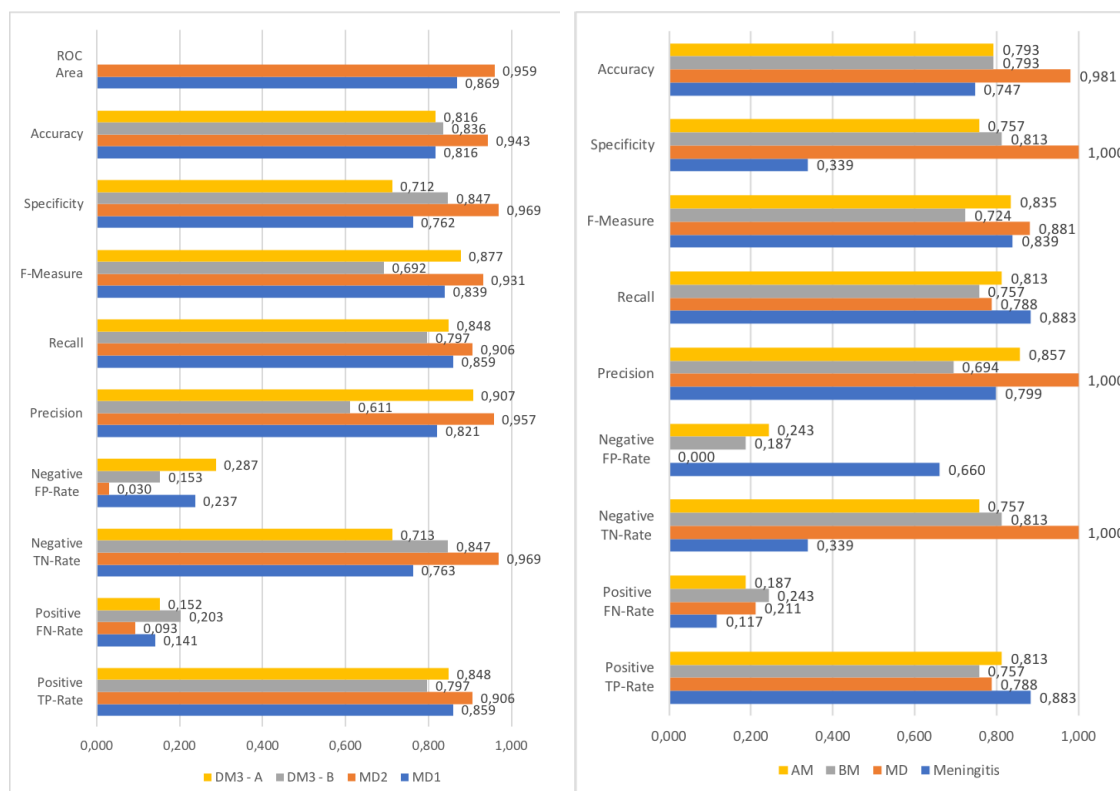
Para la evaluación de nuestro SCAD, utilizamos 10.023 registros de casos reales (DB1+DB3). Con respecto a los resultados del diagnóstico de meningitis, nos gustaría señalar que excluir un caso de meningitis basándonos sólo en los síntomas observables es mucho más complicado que diagnosticarla. Los valores porcentuales de la matriz de confusión se muestran en la primera fila de la Tabla 6.9 (en la Tabla 6.2 valores totales). El sistema diagnosticó adecuadamente el 88% de los casos de meningitis (TP-rate de 3.461 sobre 3.919 casos), pero también el 33,9% de los casos de no meningitis (445 sobre 1.312). Por lo tanto, el 66% de los casos fueron FP. Sin embargo, debemos considerar que en el diagnóstico médico es preferible tener modelos disponibles que maximicen el porcentaje de casos positivos clasificados como tales, y esto generalmente se logra a expensas de generar más FP. Es muy probable que la inclusión de más atributos mejore el rendimiento del diagnóstico, pero en nuestro caso, no satisfaría nuestro objetivo principal de diagnóstico temprano con síntomas observables. Además, con estos resultados, los tratamientos con antibióticos y/o la hospitalización de casi un tercio de los pacientes diagnosticados correctamente sin meningitis, 33,9%, podrían haberse evitado.

Con respecto al diagnóstico de MD, los resultados de la evaluación son similares, aunque algo mejores, que en el caso mencionado anteriormente. Nuevamente, encontramos que el diagnóstico de MD es más firme para confirmar que para excluir, basándonos únicamente en síntomas observables (Tabla 6.4). El sistema alcanzó el 80,6% (187 sobre 232) de corrección para el diagnóstico positivo, pero se equivocó en el 47,1% de los casos que no eran MD. Por lo tanto, 53.04% (1.254 de 2.364) de casos no-MD fueron diagnosticados correctamente. No obstante,

utilizando la prueba de laboratorio químico-citológica del LCR, nuestro SCAD pudo descartar el 100% de los casos que no eran MD (valores en la segunda fila de la Tabla 6.9).

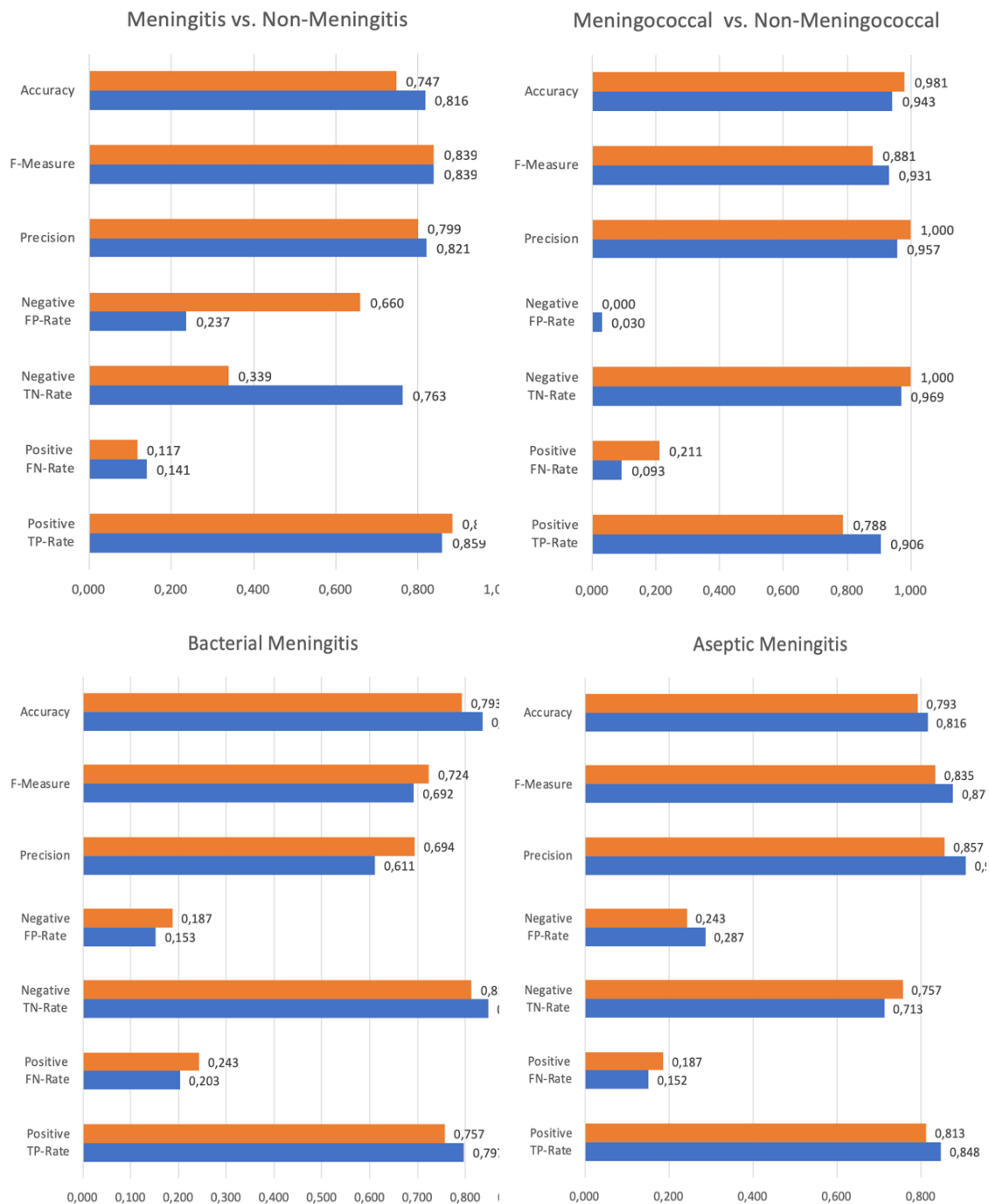
Finalmente, en relación con la identificación de la etiología de la enfermedad (dos últimas filas de la Tabla 6.9), el sistema diagnosticó correctamente el 75% de los pacientes con MB (643 de 2.364) y el 80,6% con MA (1.231 de 2.364). En estos modelos, las tasas de FP fueron más bajas que en los anteriores (18,7% y 24,3%). También queremos destacar que el diagnóstico etiológico no sólo permite identificar la etiología de la meningitis, sino que también permite confirmar o corregir el diagnóstico de MD. Por lo tanto, y gracias a la integración de los modelos en el SCAD, los casos identificados como MD que en realidad no lo son, se reevalúan en esta tercera etapa y estos errores de diagnóstico se rectifican.

Las Figuras 6.4 y 6.5 resumen gráficamente los indicadores de rendimiento obtenidos después de aplicar los dos procedimientos de validación. La Figura 6.4 compara todos los modelos de decisión, primero (histograma a la izquierda), cuando se realizó una validación cruzada de 10 iteraciones en cada modelo de decisión de forma aislada y, a la derecha, cuando éstos operan de forma conjunta dentro de los agentes del SCAD en Modo Simulación.



**Figura 6.4.** Comparación de los indicadores de rendimiento de los modelos de decisión. *Izquierda:* entrenamiento con validación cruzada de 10 iteraciones. *Derecha:* evaluación en Modo Simulación del SCAD.

La Figura 6.5 muestra los indicadores de rendimiento mediante comparaciones de pares: validación de los modelos de decisión a través de la validación cruzada de 10 iteraciones con DB2, versus la evaluación acometida con el SCAD usando los conjuntos de datos DB1 y DB3. Ambas muestran resultados similares, excluyendo la tasa de TN y la tasa de FP del diagnóstico de meningitis, como explicamos anteriormente.



**Figura 6.5.** Comparación de pares: validación de los modelos de decisión a través de la validación del modelo cruzado (azul) versus la evaluación realizada con el CDSS (naranja).

También nos gustaría remarcar que la integración de los modelos en el SCAD rectificó el diagnóstico de los 1.110 FP y permitió un mejor diagnóstico de la Enfermedad Meningocócica, MD, confirmando o corrigiendo su diagnóstico. En resumen, el parámetro de precisión en la Tabla 6.9 muestra un valor del 75% en el diagnóstico de meningitis, 98% en el diagnóstico del tipo más grave de esta enfermedad, MD, y más del 79% en la evaluación de MB y MA. Por lo tanto, podemos concluir que nuestro SCAD puede respaldar efectivamente las decisiones de los médicos sobre la gestión y el tratamiento de la meningitis.



# 7

## Conclusiones

### 7.1 Conclusiones generales

En este trabajo de investigación se ha explorado el uso conjunto de diferentes técnicas de la IA en el diseño de un SCAD, para asistir a los médicos en el diagnóstico temprano de la meningitis, una enfermedad de ocurrencia mundial, con altas tasas de mortalidad y potencial epidémico, especialmente en regiones menos desarrolladas. Los tipos más graves requieren atención médica inmediata y retrasos en el diagnóstico aumentan los riesgos de mortalidad. El SCAD propuesto permite predecir si un paciente tiene meningitis antes de ser hospitalizado y comenzar las pruebas invasivas de laboratorio. También puede ayudar a realizar un diagnóstico precoz sobre la etiología de la meningitis. En los experimentos que hemos realizado para evaluar el diagnóstico correcto del sistema, fueron empleados datos reales de pacientes. Los resultados de la evaluación muestran que excluir los casos de meningitis basados solo en síntomas observables es mucho más difícil que diagnosticarlos. Sin embargo, nuestro sistema diagnosticó correctamente el 88% de los casos de meningitis de la base de datos real. Por tanto, el SCAD, a partir de las predicciones realizadas por modelos de decisión previamente validados y de las evidencias estadísticas, puede asistir a los médicos y otros profesionales de salud en la identificación temprana de los casos a partir de datos no invasivos, ayudando a priorizar la asistencia adecuada, aumentando las oportunidades de recuperación del paciente y reduciendo la tasa de mortalidad.

Sin embargo, para dotar a los agentes de características inteligentes que les permitan realizar el diagnóstico con un rendimiento satisfactorio, se han utilizado tres modelos de decisión, uno para cada etapa del diagnóstico, obtenidos a partir de técnicas de AA y conocimiento experto. Los dos primeros modelos se basan en

algoritmos de AD. Los algoritmos finalmente utilizados han sido seleccionados debido a los buenos resultados presentados en los experimentos y porque, además, son reconocidamente más fáciles de explicar, favoreciendo su comprensibilidad por parte de los usuarios. El tercer modelo, empleado para diferenciar la meningitis bacteriana y viral, está basado en reglas de decisión obtenidas a partir de conocimiento experto en un proceso, por tanto, de ingeniería del conocimiento. Cabe destacar también que, además de la predicción de los modelos de decisión para un paciente, el SCAD proporciona a los usuarios el porcentaje de diagnósticos positivos que se encuentra en la base de datos histórica de meningitis para casos similares. Esta información proporciona una evidencia adicional, fácilmente entendible por los especialistas médicos, cuyo propósito es explicar mejor los resultados obtenidos en el diagnóstico y así generar más confianza en los resultados generados por el sistema, dotándolo de características de IA Explicable.

En el SCAD propuesto el diagnóstico se realiza en tres etapas y se puede utilizar de dos modos: diagnóstico y simulación. En las dos primeras etapas, en base a datos no invasivos (síntomas y otros datos del paciente) introducidos a través del *dashboard* de la aplicación, los agentes encargados del diagnóstico emplean estos datos para primeramente identificar si es un caso de meningitis y, en caso de serlo a continuación, predecir si es un posible caso de Enfermedad Meningocócica, el tipo más grave. Suponiéndose que, una vez clasificado como meningitis, se han solicitado pruebas de laboratorio para el paciente, en la tercera etapa los agentes realizan el diagnóstico etiológico, clasificando el caso como meningitis bacteriana o viral, utilizándose los datos de la prueba química citológica del LCR (no el cultivo). En el modo de simulación se tienen las mismas tres etapas de diagnóstico, pero el propósito de esta funcionalidad es analizar y evaluar la actuación conjunta de los agentes en el diagnóstico de un volumen considerable de pacientes, como si se tratara de una situación real, o sea, a partir de agentes pacientes que tenían los mismos datos de casos reales de meningitis previamente diagnosticados.

La base de datos empleada estaba constituida originalmente de 26.228 casos reales, sospechosos y confirmados, de meningitis, de ocho tipos diferentes de meningitis identificados en el estado brasileño de *Bahía* entre los años 2003 y 2016. Una vez realizado el pre-procesamiento de los datos, quedaron tan solo 9.743 registros, que fueron divididos para uso en los experimentos de entrenamiento y evaluación de los modelos de decisión. En la revisión bibliográfica realizada no se han encontrado otros estudios relacionados con el diagnóstico de meningitis utilizando estas técnicas a partir de un conjunto de datos real y tan extenso.

## 7.2 Aportaciones de la tesis

A continuación se detallan las aportaciones de esta tesis, que están alineadas con los objetivos que se establecieron en el capítulo de introducción:

1. **Una herramienta inteligente de ayuda a la decisión en el diagnóstico médico:** En el marco de esta tesis se ha desarrollado un SCAD que combina la tecnología de los SMA con técnicas de Ciencia de Datos. El SCAD obtenido pone de manifiesto cómo las técnicas de IA pueden ser utilizadas en la construcción de sistemas que den soporte, basado en evidencias, a la toma de decisiones en el diagnóstico de enfermedades. Aunque en este trabajo esta herramienta se ha utilizado para el diagnóstico de la meningitis. Su arquitectura ha sido concebida de forma genérica para facilitar el diagnóstico de otro tipo de enfermedades, siempre que se disponga de datos reales de diagnóstico de las mismas. Adicionalmente, sería necesario el desarrollo de un *dashboard* específico para que los profesionales médicos pudieran interactuar fácilmente con la herramienta. El SCAD construido, una vez instalado en un ordenador, no requiere necesariamente de conexión a Internet para funcionar, lo que permite su utilización en áreas aisladas o en localidades donde no es posible realizar pruebas de diagnóstico más complejas o costosas. Esto lo diferencia del resto de trabajos encontrados en la literatura y facilita su utilización tanto en zonas rurales aisladas, como en centros de emergencia de zonas urbanas, donde se podría utilizar como herramienta de *screening* o triaje.  
La herramienta dispone de un modo de simulación que permite estudiar y analizar diversos escenarios aplicando técnicas de MSBA. Este modo de funcionamiento permite comparar los resultados de diagnósticos reales almacenados en la base de datos, con los generados por la herramienta en diferentes situaciones de simulación. Esta utilidad facilita también su uso como herramienta de formación para estudiantes y profesionales del área de salud, como un recurso para realizar un rápido reconocimiento de los casos de meningitis y su etiología.
2. **Un modelo para el diagnóstico de la meningitis a partir de síntomas observables:** Este modelo, basado en un ADTree, diagnostica a partir de nueve síntomas y datos del paciente, si este tiene meningitis. En este sentido, destacar que el dolor de cabeza, los vómitos y la fiebre son síntomas comunes de otras enfermedades; la fontanela abultada solamente se aplica para niños de hasta un año de edad; el coma y las convulsiones ocurren en los casos más graves y generalmente no son síntomas iniciales; los signos de irritación meníngea (rigidez de la nuca, Kernig y/o Brudzinski) son los indicios más específicos. Por esta razón, hacer un diagnóstico inicial de la meningitis solamente a través de los

síntomas puede no ser una tarea sencilla. Para la clasificación de los casos de meningitis el modelo propuesto se basa solamente en 5 síntomas (vómitos, fiebre, dolor de cabeza, convulsiones y petequias) y en 3 datos sociodemográficos del paciente (edad, sexo y zona de residencia).

3. **Un modelo para diagnosticar si un paciente con meningitis tiene la Enfermedad Meningocócica:** Este modelo, que se ha generado como un AD aplicando el algoritmo J48, emplea 6 síntomas observables (petequias, rigidez de la nuca, vómitos, convulsiones, dolor de cabeza y coma) y los datos sociodemográficos.
4. **Un modelo de diagnóstico de la etiología de la meningitis que distingue entre la de origen vírico y la de origen bacteriano:** Este modelo se ha construido a partir de un proceso iterativo de ingeniería del conocimiento, en el que, en base a la documentación oficial existente sobre los procesos de diagnóstico de la etiología de la meningitis, se han elaborado unas reglas de decisión a partir de síntomas observables y de los resultados de pruebas de laboratorio fácilmente obtenidas, como la citoquímica del LCR. Más concretamente, para el diagnóstico de la meningitis bacteriana, estas reglas utilizan los niveles de proteínas, leucocitos, glucosa y el aspecto del LCR; para meningitis viral, se emplean los niveles de leucocitos, linfocitos, proteínas y aspecto de LCR.

Cabe destacar también que la integración de los tres modelos en el sistema desarrollado, junto con el proceso de diagnóstico secuencial, permite mejorar los resultados obtenidos de forma individual por cada uno de los modelos anteriores, tal y como se ha puesto de manifiesto en el capítulo anterior.

### 7.3 Limitaciones del Trabajo

En la base de datos de meningitis del SINAN hay muchos otros atributos que no han sido utilizados en este trabajo, tales como datos de vacunación del paciente, contactos con casos anteriormente confirmados, o pruebas médicas diagnósticas más sofisticadas. El motivo, es que uno de los principales objetivos del trabajo consistía en la obtención de un diagnóstico temprano, en primer lugar a través de síntomas observables y, a continuación, a partir de datos de una prueba de laboratorio no sofisticada. Modelos de decisión con un mayor número de atributos, aunque más complejos, podrían favorecer la obtención de resultados aún más precisos.

Otra limitación es que en la base de datos únicamente hay atributos específicos para los nueve síntomas más comunes de la meningitis. Sin embargo, el atributo

"Otros síntomas" contiene otros síntomas de la meningitis con menor incidencia, tales como confusión mental, visión borrosa, somnolencia, debilidad muscular, que no tienen un campo específico. Esto dificulta la utilización de estos datos en un modelo, tal como estaban categorizados los atributos en este trabajo.

Otro aspecto, también referente a la base de datos, es que, excepto la fontanela abultada, no hay otros atributos referentes a los síntomas específicos de la meningitis en niños menores de un año de edad, tales como irritabilidad, llanto persistente y pérdida de la capacidad de succión. Esto impidió la construcción de modelos de decisión diferenciados para este rango de edad.

Finalmente indicar que aunque los modelos de decisión han sido creados y validados con una extensa base de datos, estos han sido únicamente obtenidos de una región de Brasil. Serían necesarios estudios adicionales para evaluar la generalidad de los modelos propuestos para el diagnóstico de la meningitis.

## 7.4 Trabajo Futuros

El uso de la IA en la atención a la salud es un vasto campo de investigación. Este trabajo ha intentado contribuir a través de ella en el diagnóstico de la meningitis. Con respecto a trabajos futuros, hay muchos otros que se pueden desarrollar teniendo este como punto de partida. En la actualidad ya estamos trabajando en la obtención de un nuevo modelo basado en datos capaz de reemplazar las reglas de decisión aplicadas en DM3 por un modelo estadístico directamente inferido de los datos, y en nuevas técnicas más complejas basadas en la aplicación de métodos de ensamblado, que mejoran incluso los resultados de los modelos DM1 y DM2.

Hay muchas otras funcionalidades que se puede añadir al SCAD. Una de ellas podría ser la emisión de alertas epidemiológicas en base a ciertos volúmenes de casos de cierta patología en una determinada región u otros criterios. El diccionario de datos contiene información detallada sobre los atributos de la base de datos (véase el Apéndice B) que podrían utilizarse para realizar estudios adicionales sobre, por ejemplo, el pronóstico de los pacientes diagnosticados con meningitis. Se puede buscar respuestas para cuestiones tales como: ¿En qué porcentaje se aumenta la expectativa de cura del paciente si se procede a su ingreso de forma inmediata una vez que se detectan los primeros síntomas de la enfermedad?, realizar modelos predictivos sobre la evolución de un paciente, etc. También se puede estudiar la eficacia de las vacunas y de la calidad de la atención ofrecida a los pacientes en determinada región; estudios sobre la estacionalidad de la enfermedad podrían además ayudar a prevenir futuros brotes. Finalmente, también podría resultar de interés que la herramienta ayudara a los profesionales médicos a tomar una decisión

a la hora de usar o no procedimientos invasivos, tales como el CSF, durante la fase de diagnóstico (Zaccari et al., 2019). Algunos estudios recientes afirman que sólo el 16,6% de los pacientes sometidos a este procedimiento fueron diagnosticados finalmente con meningitis (Karcher et al., 2011).

El SINAN, más allá de la meningitis, almacena datos aproximadamente de otras treinta enfermedades, de notificación obligatoria, que ocurren en todo el territorio brasileño, tales como, dengue, fiebre amarilla, malaria etc. (Brasil, 2006). Se trata de un gran esfuerzo del gobierno brasileño en el ámbito de la salud para proporcionar datos que avalen decisiones de médicos y gestores de salud. El método empleado para la construcción y validación del SCAD aquí descrito, una vez que se ha mostrado eficaz en el diagnóstico de la meningitis, también se puede replicar en el diagnóstico de muchas otras enfermedades que son notificadas a través del SINAN; aprovechándose de esta manera, del potencial de esta extensa base de datos, y con el objetivo de contribuir con el desarrollo de los servicios de atención a la salud pública.

# Apéndice A

## Resumen

### A.1 Motivación y Planteamiento del Problema

La meningitis es una inflamación aguda de las meninges y del espacio subaracnoideo que puede ser causada por una serie de agentes infecciosos, tales como virus, bacterias, parásitos y hongos, y por agentes no infecciosos, como un traumatismo. Tiene ocurrencia mundial, pero con baja incidencia en países accidentales más desarrollados. El África subsahariana, comúnmente denominada "cinturón de la meningitis", especialmente mal asistida en recursos sanitarios, es la zona con mayor incidencia y mayores tasas de mortalidad en el mundo.

Los síntomas más comunes de la meningitis son fiebre, dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, rigidez del cuello, cansancio, confusión, y señales de irritación meníngea (indicios de Kernig y Brudzinski), acompañados por cambios en el líquido cefalorraquídeo LCR. La meningitis viral o Aséptica (MA) se cura sin ningún tratamiento específico y no suele tener complicaciones; en estos casos, el paciente presenta un buen estado general y signos de irritación meníngea. La meningitis bacteriana (MB) es mucho más grave y puede causar daño cerebral, pérdida de audición o aprendizaje; los casos más graves pueden llevar al coma y a óbito. El enfoque inicial del tratamiento depende de una evaluación diagnóstica rápida e incluye terapia antimicrobiana y adyuvante urgente. La *Neisseria meningitidis* (meningococo) es la bacteria que causa el tipo más común y grave de meningitis, la EM, que además de las meninges, puede afectar al torrente sanguíneo, causando septicemia. Este tipo de meningitis tiene un potencial epidémico significativo, suele tener inicio súbito y rápida evolución a un estado grave (menos de 24 horas), con desenlace fatal en el 50% de los casos no tratados. Por esta razón, todos los tipos de MB requieren atención médica inmediata y cualquier demora en el inicio de una terapia adecuada aumenta los riesgos de secuelas y mortalidad. El diagnóstico inicial de la meningitis se establece a partir de la exploración física y siempre teniendo en cuenta la existencia de una epidemia en la región. A continuación, esto se confirma por pruebas de laboratorio tales como: cultivo de la sangre o del LCR, citoquímica del LCR, coloración de Gram, aglutinación en látex, PCR, CIEF. Sin embargo, el cultivo de LCR es considerada la prueba más fiable y permite identificar la etiología de la enfermedad. Determinar el tipo de meningitis es importante para facilitar la selección de los antibióticos más efectivos y para definir las medidas de

control de epidemias con vacunas específicas, que es la principal y la forma más indicada de prevenirlas.

En el desarrollo de este trabajo se consideró, principalmente, la realidad de la salud pública brasileña para enfrentarse a este problema. En Brasil, un país en vías de desarrollo, con dimensiones continentales y grandes diferencias regionales, la Guía de Vigilancia Epidemiológica (GVE) (Brasil, 2009), describe las recomendaciones y procedimientos que deben adoptarse para el diagnóstico y la gestión de la meningitis. Entre las estrategias recomendadas de prevención y control están la detección temprana y la investigación inmediata de situaciones que indiquen la posibilidad de brote y la capacitación de profesionales de la salud para el diagnóstico y tratamiento tempranos de la enfermedad. En zonas rurales o más aisladas, en casos de sospecha de meningitis, los profesionales que actúan en las Unidades de Salud Básicas tienen la responsabilidad de trasladar a los pacientes a unidades con recursos médicos más adecuados cuando sea necesario. De acuerdo con la GVE, la meningitis es una emergencia médica y requiere hospitalización inmediata, incluso cuando sólo hay una mera sospecha.

## A.2 Objetivos Principales

El objetivo principal de este trabajo es proponer un sistema inteligente de ayuda a la decisión para el diagnóstico temprano de la meningitis. En la GVE, entre las estrategias recomendadas de prevención y control de la meningitis están la detección temprana y la investigación inmediata de situaciones que indiquen la posibilidad de un brote, así como la capacitación de profesionales de la salud para el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad. En (Glimaker et al., 2013) se pone de manifiesto que identificar la MB en una etapa temprana de la cadena de atención inicial, reduce significativamente la mortalidad. Por este motivo, es muy importante que pacientes sospechosos sean rápidamente diagnosticados. Además, la identificación temprana de los casos también podrá ayudar a identificar posibles brotes y epidemias.

Considerando el desafío que representa la meningitis en la salud pública, en Brasil y en el mundo, y la adecuación de las tecnologías antes mencionadas para el desarrollo de un SCAD en este campo, a continuación, se describen los objetivos concretos que se pretende conseguir a través de este trabajo de investigación:

- a) Un modelo de diagnóstico temprano que, a partir de síntomas observables, permita determinar la posibilidad de que un paciente tenga meningitis.
- b) Un modelo de diagnóstico que, también a partir de síntomas observables, permita determinar en un paciente con meningitis, la gravedad de la misma.
- c) Un modelo de diagnóstico que permita determinar el origen etiológico de la meningitis de un paciente de forma anticipada.



- d) Explorar la viabilidad del uso, en conjunto, de diferentes técnicas de IA en la construcción de un sistema inteligente para el diagnóstico de enfermedades, que será particularizado en esta tesis en el diagnóstico de la meningitis.

En esta tesis se propone explorar, por tanto, el uso de la tecnología de los SMA, junto con técnicas de AA, en el desarrollo de un sistema inteligente (un SCAD) para asistir en el diagnóstico de enfermedades, tomando como caso de estudio la meningitis. Se empleará, de forma genérica, la metodología CRISP-DM, siguiendo un proceso iterativo guiado por las necesidades planteadas por expertos en meningitis. Se probarán diversas técnicas de clasificación supervisadas, aplicables a los datos de los que se dispone en este trabajo. En esta línea, se utilizarán algoritmos de AA para obtener modelos de decisión especializados en diagnóstico de la meningitis, en base a datos histórico y a guías específicas. La tecnología de los SMA se empleará para proponer una arquitectura para el SCAD, que utilizará los modelos de decisión obtenidos. A su vez, el SCAD se podrá también emplear como una herramienta de simulación, con el fin de evaluar la fiabilidad del sistema obtenido a través de la simulación del diagnóstico de grandes volúmenes de datos procedentes de pacientes reales.

### A.3 La Base de Datos de Meningitis

En Brasil, todos los casos sospechosos de ser meningitis, independientemente de la gravedad o tipo, deben ser notificados al servicio de Vigilancia Epidemiológica local e investigados de manera oportuna y adecuada para confirmar la sospecha e identificar el agente causativo. Después de debidamente investigados, sean confirmados o descartados, los casos deben registrarse en el SINAN, *Sistema de Informação de Agravos de Notificação*.

La base de datos de meningitis utilizada en este trabajo ha sido proporcionada por el SINAN. Por esta razón, contiene registros de casos sospechosos, que fueron confirmados o no, lo que ha sido especialmente útil en la construcción de los modelos de decisión del SCAD. Está compuesta de 26.228 registros de casos que tuvieron lugar en el estado de Bahía, Brasil, entre 2003 y 2016. Cada registro contiene 69 atributos relacionados con el perfil socio-demográfico del paciente (fecha de nacimiento, zona donde residen, vacunaciones, contactos más cercanos y con casos sospechosos, etc.) y los datos del caso (fechas, signos y síntomas observables, hospitalización, procedimientos realizados, datos del análisis químico y citológico, clasificación final, tipo de agente causante (tipo de la meningitis) y evolución, entre otros). Destacar también que son registros previamente anonimizados, es decir, no contienen el nombre ni ningún otro atributo que permita identificar a un paciente.

En nuestros estudios no todos los atributos fueron utilizados; fueron reducidos a los estrictamente necesarios para construir los modelos de decisión, en función de los prerequisites establecidos para cada uno de éstos (Ting et al., 2014).

Con el objetivo de delimitar el alcance de este estudio, también se agrupó los diez agentes etiológicos presentes en la base de datos en cuatro grupos: Enfermedad Meningocócica; Meningitis Bacteriana (MB); Meningitis Aséptica (MA); y Meningitis Tuberculosa, no especificada y debidas a otras etiologías. Debido a la menor incidencia (11,6%) y menor potencial epidémico de esos casos, el grupo 4 no se consideró en este estudio y se eliminaron sus registros. Además, la base de datos tenía una gran cantidad de registros con datos faltantes o desconocidos, que se eliminaron.

Realizados estos procedimientos, se dividió la base de datos en tres conjuntos, etiquetados como DB1, DB2 y DB3, utilizados en los experimentos para construcción de los modelos de decisión y en la simulación que se llevó a cabo para evaluación del SCAD. La Tabla 1 proporciona información sobre cómo estos conjuntos están formados y cómo fueron utilizados en cada modelo de decisión.

**Tabla 1.** Base de datos original y después del pre-procesamiento.

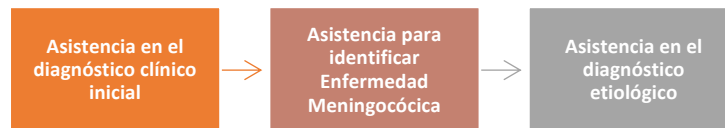
| <i>Conjunto de datos</i> | Uso                                 | Período     | Núm. de registros originales | Núm. de registros restantes para DM1 | Núm. de registros restantes para DM2 | Núm. de registros restantes para DM3 |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| DB1                      | Evaluación del sistema              | 2003 a 2006 | 6.396                        | 3.136                                | 1.549                                | 1.549                                |
| DB2                      | Construcción de Modelos de Decisión | 2007 a 2013 | 16.205                       | 4.512                                | 4.171                                | 6.350                                |
| DB3                      | Evaluación del sistema              | 2014 a 2016 | 3.627                        | 2.095                                | 1.047                                | 1.047                                |
| <b>TOTALES</b>           |                                     |             | 26.228                       | 9.743                                | 6.767                                | 8.946                                |

Debido a la extensa base de datos históricos de meningitis disponible para este estudio, con miles de registros, ha sido posible dividir y utilizarla con dos diferentes finalidades: obtención de los modelos de decisión, por una parte, y simulación y validación del SCAD (ver Tabla 1). Estos aspectos diferencian este trabajo de investigación de otros encontrados en la literatura para el diagnóstico de enfermedades, incluso para la meningitis. En general, no se tiene una base de datos tan amplia y, en algunos casos, los datos empleados para construcción de los

modelos son los mismos empleados en su validación, lo que compromete la evaluación del rendimiento. Por ejemplo, en el diagnóstico de la meningitis realizado en (Mago et al., 2012) se emplearon 16 registros en la validación de un SCAD para el diagnóstico de niños hasta siete años de edad sin discriminar entre meningitis bacteriana y viral. En (Ocampo et al., 2011) se emplearon 30 registros de una base de datos virtual de casos para validar el SCAD para el diagnóstico de la meningitis en funcionamiento. En (Weitzel et al., 2005), sólo se utilizaron 15 registros para la validación de siete tipos de meningitis.

#### A.4 Arquitectura y funcionamiento del SCAD

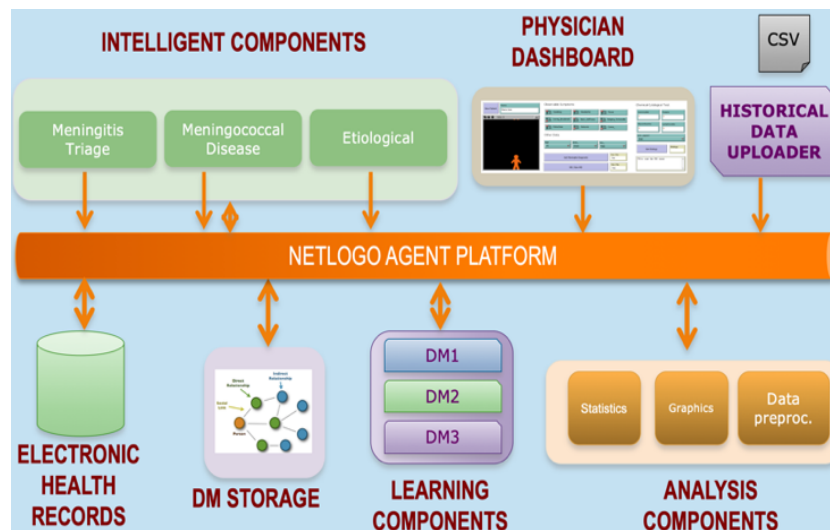
En la Figura 1 se ilustran las tres funcionalidades principales del SCAD propuesta en esta tesis. Las dos primeras están pensadas para ser utilizadas a la llegada del paciente a un centro de salud con los síntomas típicos de la meningitis y antes de que se realice cualquier prueba de laboratorio. La tercera funcionalidad está prevista para ser utilizada después de la realización de la prueba quimio-citológica del LCR.



**Figura 1.** Funcionalidades del SCAD en el diagnóstico de la meningitis.

El SCAD propuesto sigue la arquitectura clásica de un SMA, o sea, es inherentemente distribuida y emplea múltiples agentes para realizar tareas y operaciones distintas. Esta característica está representada en el componente central, en la plataforma de agentes. En la Figura 2 están presentes tres componentes inteligentes, desarrollados para ayudar a los médicos en la toma de decisiones en cada una de estas las tres etapas. Cada componente inteligente, empleado en el triaje de la meningitis, diagnóstico de la EM y en el diagnóstico etiológico, utiliza un modelo de decisión (DM, *Decision Model*) específico como base para la predicción del probable diagnóstico. Estos son los modelos de decisión DM1, DM2 y DM3, generados a partir de los registros médicos de los pacientes almacenados en el componente EHR (*Electronic Health Records*), que se pueden actualizar y enriquecer con nuevos datos a través del componente de carga de datos históricos (*Historical Data Uploader*). Una vez generados, los modelos de decisión se guardan en el componente de almacenamiento de modelos de decisión, *DM Storage*. Además, el SCAD incluye componentes para el análisis de datos, que permiten pre-procesar datos médicos contenidos en los EHR, generar estadísticas y representarlos gráficamente. El cuadro de mandos (*dashboard*) es la interfaz del

profesional sanitario, a través de la cual se introduce al sistema información sobre el paciente y se obtiene el diagnóstico (Figura 3).



**Figura 2.** Arquitectura general del SCAD.

El sistema ha sido implementado en NetLogo<sup>10</sup>, un entorno de modelado y de programación de SMA. Ha sido creada para permitir el uso del SCAD por los profesionales de la salud, e integra todas las funcionalidades requeridas para el diagnóstico global de meningitis en una sola vista. Posibilita la introducción de información observable y otros datos sobre un paciente, así como los valores obtenidos en el examen químico-citológico del LCR. Ésta posee también botones que permiten activar cada uno de los agentes responsable del diagnóstico, y muestra, a través de distintos componentes de salida, los resultados de los diagnósticos obtenidos.

## A.5 Los Modelos de Decisión

Uno de los objetivos principales de esta tesis doctoral era investigar sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico temprano sobre la meningitis en base a síntomas observables o, al menos, fáciles de obtener a partir de una exploración en un centro de salud, que pudiera estar ubicado en una zona rural o aislada. Para este procedimiento, una médica especialista en enfermedades epidemiológicas sugirió qué evidencias sintomáticas podría obtenerse lo más rápidamente posible para diagnosticar un paciente sobre la posibilidad de tener meningitis. Por esta razón, para los dos primeros modelos construidos (DM1 y DM2), empleados en las dos primeras etapas en la utilización del SCAD (Figura 1), fueron seleccionados los nueve síntomas disponibles en la base de datos SINAN que se pueden observar

<sup>10</sup> <http://ccl.northwestern.edu/netlogo>

directamente, sin necesidad de pruebas invasivas: dolor de cabeza, fiebre, vómitos, convulsiones, rigidez en el cuello, señales de Kernig/Brudzinski, fontanela abultada, coma y petequias. Además, la médica sugirió otros tres atributos: la zona de la vivienda (rural, urbana o periurbana), el sexo y la edad del paciente. Finalmente, también se seleccionaron la clasificación del caso y el tipo de agente causativo, que son las variables objetivo de los estos dos modelos. Los análisis estadísticos se realizaron con el conjunto de entrenamiento DB2, y los modelos se validaron mediante validación cruzada de 10 iteraciones.

**Figura 3.** Interfaz del SCAD.

DM1 determina, solo en términos de síntomas observables, antes de realizar cualquier prueba de laboratorio, si el paciente tiene meningitis, sin especificar su etiología. Ayuda a descartar o priorizar la asistencia a un caso sospechoso de meningitis. Para la obtención de este modelo, fueron probados diferentes algoritmos de clasificación (J48, ADTree, Random Forest, Naïve Bayes, entre otros) para ver cuál de ellos mostraba un mejor rendimiento. Los valores de precisión y *recall* obtenidos fueron todos superiores a 0,8. Sin embargo, ADTree fue el clasificador con el que se obtuvieron los mejores resultados con un valor de área ROC de 0,869, lo que puede considerarse un buen resultado. Por esta razón, éste fue el algoritmo de clasificación seleccionado para ser utilizado en DM1.

El Modelo de Decisión DM2 fue construido con el objetivo de diagnosticar tempranamente los casos de Enfermedad Meningocócica (EM). Se exploraron diversos clasificadores estadísticos: J48 AD y C4.5 AD, MVS, ADTree, Random Forest, Naïve Bayes, Redes Bayesianas, etc. Con todos ellos se obtuvieron buenos resultados, con especificidad, sensibilidad y valores de área ROC superiores o bien

próximos a 0,9. El clasificador J48 muestra un buen rendimiento en todos los indicadores, incluso el mejor valor de área ROC, es decir, 0,959. Por tanto, fue el clasificador seleccionado para construir el modelo de decisión de la EM.

DM3, sin embargo, fue construido usando un proceso iterativo de ingeniería del conocimiento, con el objetivo de identificar el origen etiológico probable de la meningitis, entre los más frecuentes: bacteria o virus. A diferencia de los modelos anteriores, para este no se ha realizado un proceso de aprendizaje automático a partir de los datos; fueron aplicadas directamente reglas de decisión obtenidas a partir de las recomendaciones de las GPC, relacionadas con la interpretación de las alteraciones del LCR para determinar el origen etiológico de la meningitis. Por tanto, DM3 explora la etiología de la enfermedad empleando algunos atributos de la prueba química-citológica del LCR, para determinar si el paciente tiene meningitis viral o bacteriana, lo que también confirma el diagnóstico de EM.

Al tratar de encontrar la mejor regla de decisión para DM3, se probaron diversas opciones utilizando los atributos de la prueba citoquímica del LCR almacenados en la base de datos: leucocitos, proteínas, cloruros, glucosa, neutrófilos, linfocitos y aspecto del LCR. Sin embargo, las reglas que mostraron el mejor resultado no hacen uso de todos estos atributos. La Figura 4 muestra las reglas de decisión obtenidas. La Tabla 2 muestra el rendimiento de los tres modelos de decisión. En el caso de DM3, el valor ROC no tiene sentido, ya que no hay un valor de probabilidad generado después de aplicar las reglas, a diferencia de las evaluaciones de los otros dos modelos (DM1 y DM2).

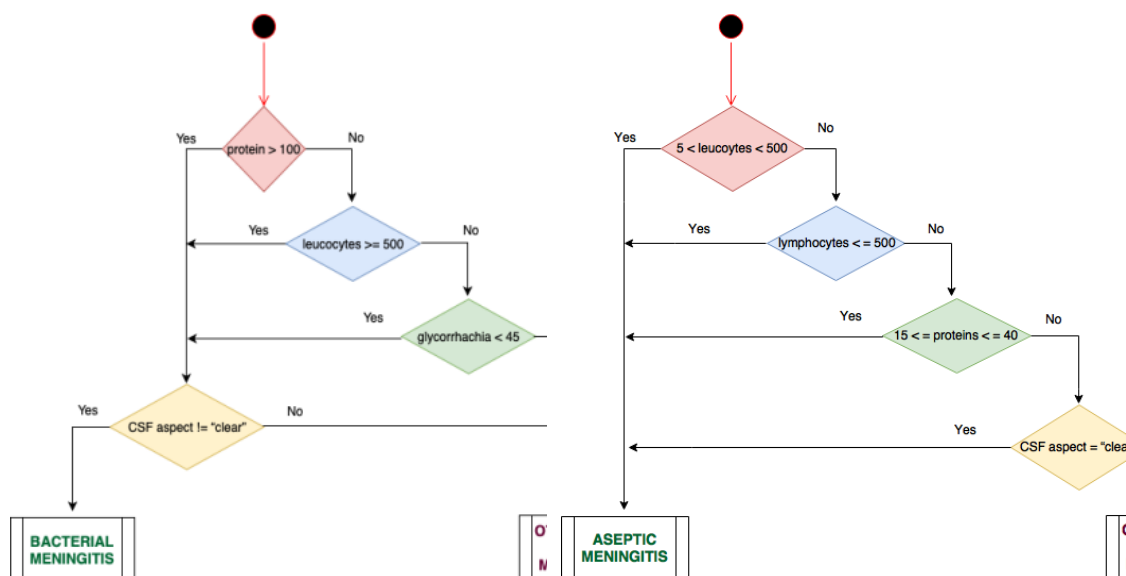


Figura 4. Reglas del modelo de decisión etiológico (DM3).

## A.6 Evaluación del SCAD

Como parte del SCAD se desarrolló un modo de simulación que permite a su vez evaluar el comportamiento del SCAD como si se tratara de una situación real, donde todos los modelos de decisión actúan de forma integrada en el sistema. Este modo de funcionamiento es muy útil para estudiar el rendimiento de los modelos de decisión de forma global, ya que permite simular el diagnóstico de un gran volumen de pacientes a la vez, realizar su diagnóstico y obtener las medidas estadísticas de desempeño del SCAD.

Para realizar la evaluación del SCAD, inicialmente, se generaron pacientes virtuales a partir de los datos de los síntomas y de la prueba citoquímica del LCR de los pacientes reales almacenados en la base de datos de validación (DB1+DB3). Para cada uno se simulan las tres etapas correspondientes al proceso de diagnóstico (Figura 1). A continuación, se calcularon los indicadores de rendimiento del sistema. La matriz de confusión y las medidas estadísticas obtenidas fueron mostradas en tiempo real a través del *dashboard*. En la Figura 5 se muestra el *dashboard* del SCAD cuando se llevan a cabo simulaciones.

**Tabla 2.** Resumen de los indicadores de rendimiento de los tres modelos de decisión DM1, DM2 y DM3 en validación cruzada de 10 iteraciones.

| Modelo            | TP-Rate<br>( <i>recall</i> ) | FN-Rate | TN-Rate | FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | F-Score | Exactitud | Área<br>ROC | Técnica              |
|-------------------|------------------------------|---------|---------|---------|--------------------|---------|-----------|-------------|----------------------|
| DM1               | 0,859                        | 0,141   | 0,763   | 0,237   | 0,821              | 0,839   | 0,816     | 0,869       | ADTree               |
| DM2               | 0,906                        | 0,093   | 0,969   | 0,030   | 0,957              | 0,931   | 0,943     | 0,959       | J48                  |
| DM3<br>Bacteriana | 0,797                        | 0,203   | 0,847   | 0,153   | 0,611              | 0,692   | 0,836     | -           | Basada en<br>Experto |
| DM3<br>Aséptica   | 0,848                        | 0,152   | 0,713   | 0,287   | 0,907              | 0,877   | 0,816     | -           | Basada en<br>Experto |



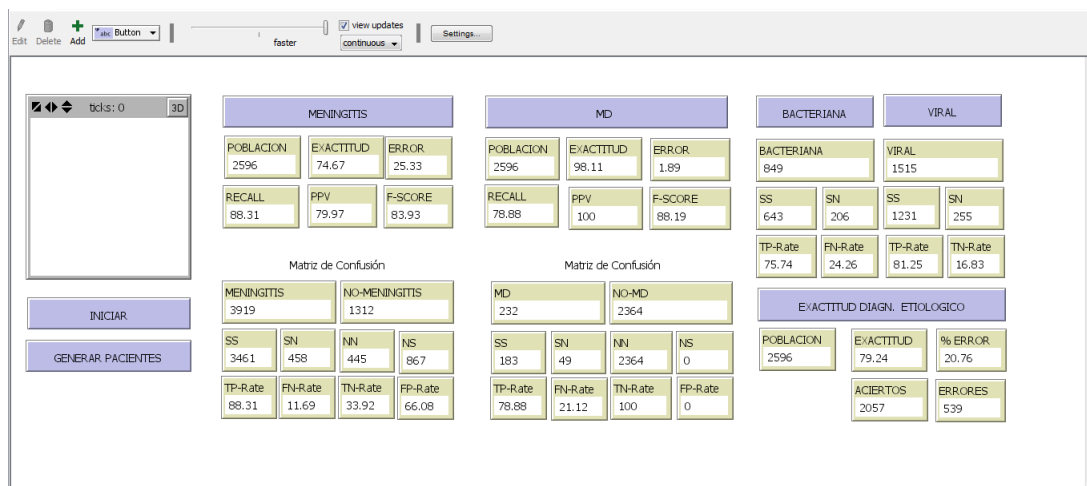


Figura 5. Dashboard del SCAD en Modo Simulación.

La Tabla 3 muestra un resumen de los resultados de rendimiento obtenidos por el SCAD en el proceso de evaluación realizado, a través de la simulación.

## A.7 Discusión

Con el fin de priorizar el tratamiento adecuado para un paciente, es esencial tener, al menos, algún tipo de evidencia bien fundamentada que pueda ayudar a los médicos a realizar diagnósticos rápidos. En la Tabla 2, se muestran los resultados obtenidos en la construcción de los modelos de decisión, el algoritmo de clasificación ADTree, empleado para decir si el paciente tiene o no meningitis, ha mostrado una precisión y F-score de más del 80% y el área bajo la curva ROC de casi 0,87. Un valor de más de 0,80 tradicionalmente se considera bueno. Este indicador se usa comúnmente en la toma de decisiones médicas, y en los últimos años ha sido adoptado cada vez más por las comunidades de investigación de minería de datos y aprendizaje automático. El algoritmo de clasificación J48 AD, seleccionado emplear en el de la EM presentó 0,906 de precisión y área ROC de 0,959. Los resultados de DM3 en los experimentos realizados con casos de MA muestran valores en general superiores a 0,8. En el caso de BM, los resultados de DM3 muestran el peor desempeño, donde el indicador más bajo es la precisión con un valor de 0,611 y el más alto es la especificidad con 0,847.

Con respecto a los resultados obtenidos en la evaluación del sistema (Tabla 3), es importante señalar que excluir un caso de meningitis basándonos sólo en los síntomas observables es mucho más complicado que diagnosticarla. El sistema diagnosticó adecuadamente el 88% de los casos de meningitis (TP-Rate de 3.461 sobre 3.919 casos), pero también el 33,9% de los casos de no meningitis (445 sobre 1.312). Por lo tanto, el 66% de los casos fueron FP. Sin embargo, debemos considerar que en el diagnóstico médico es preferible tener modelos disponibles que



maximicen el porcentaje de casos positivos clasificados como tales, y esto generalmente se logra a expensas de generar más FP. Es muy probable que la inclusión de más atributos mejore el rendimiento del diagnóstico pero, en este caso, no satisfaría el objetivo principal de diagnóstico temprano solo con síntomas observables. Además, con estos resultados, los tratamientos con antibióticos y/o la hospitalización de casi un tercio de los pacientes diagnosticados correctamente sin meningitis, 33,9%, podrían haberse evitado. Con respecto al diagnóstico de la MD, los resultados de la evaluación son similares, aunque algo mejores que en el caso mencionado anteriormente. Nuevamente, encontramos que el diagnóstico de la MD es más firme para confirmar que para excluir, basándonos únicamente en síntomas observables. El sistema alcanzó el 80,6% de corrección para el diagnóstico positivo, pero se equivocó en el 47,1% de los casos que no eran MD. Por lo tanto, 53.04% de casos no-MD fueron diagnosticados correctamente. No obstante, utilizando la prueba de laboratorio químico-citológica del LCR, nuestro SCAD puede descartar el 100% de los casos que no eran MD, corrigiendo estos diagnósticos falsos positivos.

**Tabla 3.** Indicadores del diagnóstico realizado por el SCAD en cada etapa del diagnóstico en Modo Simulación.

| Diagnóstico | TP-Rate<br>Sensibilidad o recall | FN-Rate | TN-Rate<br>Especificidad | FP-Rate | Precisión<br>(PPV) | Exactitud | F-score | Cantidad de registros evaluados |
|-------------|----------------------------------|---------|--------------------------|---------|--------------------|-----------|---------|---------------------------------|
| Meningitis  | 0,883                            | 0,117   | 0,339                    | 0,660   | 0,799              | 0,747     | 0,839   | 5.231                           |
| MD          | 0,788                            | 0,211   | 1,000                    | 0,000   | 1,000              | 0,981     | 0,881   | 2.596                           |
| MB          | 0,757                            | 0,243   | 0,813                    | 0,187   | 0,694              | 0,793     | 0,724   | 2.364                           |
| MA          | 0,813                            | 0,187   | 0,757                    | 0,243   | 0,857              | 0,793     | 0,835   | 2.364                           |

Finalmente, en relación con la identificación de la etiología de la enfermedad, el sistema diagnosticó correctamente el 75% de los pacientes con MB y el 80,6% con MA. En estos modelos, las tasas de FP fueron más bajas que en los anteriores (18,7% y 24,3%). También queremos destacar que el diagnóstico etiológico no sólo permite identificar la etiología de la meningitis, sino que también puede confirmar o corregir el diagnóstico de MD. Por lo tanto, y gracias a la integración de los modelos en el SCAD, los casos identificados como MD que en realidad no lo son, se reevalúan en esta tercera etapa y estos errores de diagnóstico se rectifican.

A partir de la evidencias estadísticas obtenidas, podemos concluir que es posible un diagnóstico temprano de la meningitis y de la EM con base en datos no invasivos y que es posible diferenciar entre la meningitis bacteriana y viral con base en los datos de una prueba rápida y no tan sofisticada, la cito química del LCR. Por tanto, el SCAD construido a partir de esta investigación puede respaldar

efectivamente las decisiones de los médicos sobre la gestión y el tratamiento de la meningitis.

## A.8 Aportaciones

La principal aportación de este trabajo es una herramienta inteligente de ayuda a la decisión en el diagnóstico médico, para cuya construcción se ha combinado la tecnología de los SMA con técnicas de Ciencia de Datos. El SCAD obtenido pone de manifiesto cómo las técnicas de IA pueden ser utilizadas en la construcción de sistemas que den soporte, basado en evidencias, a la toma de decisiones en el diagnóstico de enfermedades. Aunque en este trabajo esta herramienta se ha utilizado para el diagnóstico de la meningitis. Su arquitectura ha sido concebida de forma genérica para facilitar el diagnóstico de otro tipo de enfermedades, siempre que se disponga de datos reales de diagnóstico de las mismas. El SCAD construido, una vez instalado en un ordenador, no requiere necesariamente de conexión a Internet para funcionar, lo que permite su utilización en áreas aisladas o en localidades donde no es posible realizar pruebas de diagnóstico más complejas o costosas. Esto lo diferencia del resto de trabajos encontrados en la literatura y facilita su utilización tanto en zonas rurales aisladas, como en centros de emergencia de zonas urbanas, donde se podría utilizar como herramienta de screening o triaje.

Como parte de este sistema, se han construido tres modelos. El primero basado en un ADTree, que diagnostica si un paciente tiene meningitis. El modelo propuesto se basa solamente en 5 síntomas observables (vómitos, fiebre, dolor de cabeza, convulsiones y petequias) y en 3 datos sociodemográficos del paciente (edad, sexo y zona de residencia). El segundo modelo diagnostica si un paciente con meningitis tiene la Enfermedad Meningocócica, y fue generado como un AD aplicando el algoritmo J48, emplea 6 síntomas observables (petequias, rigidez de la nuca, vómitos, convulsiones, dolor de cabeza y coma) y los datos sociodemográficos. Finalmente, el tercer modelo diagnostica la etiología de la meningitis distinguiendo entre la de origen vírico y la bacteriana. Este modelo se ha construido a partir de un proceso iterativo de ingeniería del conocimiento, en el que, en base a la documentación oficial existente sobre los procesos de diagnóstico de la etiología de la meningitis, se han elaborado unas reglas de decisión a partir de síntomas observables y de los resultados de pruebas de laboratorio fácilmente obtenidas, como la citoquímica del LCR. Más concretamente, para el diagnóstico de la meningitis bacteriana, estas reglas utilizan los niveles de proteínas, leucocitos, glucosa y el aspecto del LCR; para meningitis viral, se emplean los niveles de leucocitos, linfocitos, proteínas y aspecto de LCR.

# Apéndice B

## Diccionario de Datos

| Nombre del campo                       | Tipo *          | Categorías  | Descripción  | Características | DBF*       |
|--|-----------------|---|--|-----------------|------------|
| Año de Notificación                    | VARCHAR2<br>(4) |   |  |                 | NU_ANO     |
| Fecha de Notificación                  | DATE            |   |  |                 | DT_NOTIFIC |
| Semana de Notificación                 | VARCHAR2<br>(6) |   | Semanas del calendario epidemiológico padrón   |                 | SEM_NOT    |
| Fecha de los primeros síntomas         | DATE            |   | Fecha de los primeros síntomas del caso de agravo agudo;<br>Fecha de diagnóstico del caso de agravo crónico e DRTs;<br>Fecha del accidente en los accidentes de salud del trabajador |                 | DT_SIN_PRI |
| Semana de los primeros síntomas        | VARCHAR2<br>(6) |   | Semana epidemiológica de los primeros síntomas   |                 | SEM_PRI    |
| Código de Identificación del Municipio | VARCHAR2<br>(6) | Tabla de municipios del IBGE                      |  |                 | ID_MUNICIP |
| Zona de Vivienda                       | VARCHAR2<br>(1) | 1-Urbana<br>2-Rural<br>3-Periurbana<br>9-Ignorado |  |                 | CS_ZONA    |
| Fecha de Nacimiento del paciente       | DATE            |   |  |                 | DT_NASC    |

\* Tipo y nombre del campo en la base de datos

|   |                 |   |  |   |                |
|---|-----------------|---|--|---|----------------|
| Sexo del paciente                             | VARCHAR2<br>(1) | M- Masculino<br>F- Femenino   |  |   | CS_SEXO        |
| Embarazada                                    | VARCHAR2<br>(1) | Embarazada<br>1 - 1º Trimestre<br>2 - 2º Trimestre<br>3 - 3º Trimestre<br>4 - Edad gestacional ignorada<br>5 - No<br>6 - No se aplica<br>9 - Ignorado | Informa si la paciente está embarazada   |   | CS_GESTANT     |
| Fecha de Investigación                        | DATE            |   | Fecha en que ocurrió la Investigación;<br>Fecha de la primera visita al paciente | Fecha de investigación>= Fecha de Notificación;<br>No debe ser mayor que la fecha corriente;<br>Campo obligatorio | DT_INVESTI     |
| Ocupación                                     | VARCHAR2<br>(6) |   | Actividad económica ejercida por el paciente                                     |   | ID_OCUPAC<br>A |
| Vacunación (Polisacárido A/C)                 | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado  | Informar si el paciente tiene historial de vacunas de polisacárido A / C         | Si categoría = 2 o 9 saltar Hacia Vacunación (Polisacárido B/C)   | ANT_AC         |
| Numero de dosis (Polisacárido A / C)          | NUMBER<br>(2)   |   | No. de dosis de vacuna polisacárido A / C  |   | ANT_DOSE_<br>3 |
| Fecha de la última dosis (Polisacárido A / C) | DATE            |   | Fecha de la última dosis (Polisacárido A/C)                                      | No debe ser mayor que la fecha corriente;   | NT_DTUL_3      |
| Vacunación (Polisacárido B/C)                 | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado  | Informar si el paciente tiene historial de vacunas de Polisacárido B/C           | Si categoría = 2 o 9, saltar hacia Vacunación (Meningococo conjugada C)   | ANT_BC         |
| Numero de dosis (Polisacárido B/C)            | NUMBER<br>(2)   |   | No. de dosis de vacuna Polisacárido B/C  |   | ANT_DOSES<br>— |

|  |                 |                            |   |   |                 |
|--|-----------------|----------------------------|---|---|-----------------|
| Fecha de la última dosis (Polisacárido B/C)        | DATE            |                            | Fecha de la última dosis Polisacárido B/C                                   | No debe ser mayor que la fecha corriente;                                     | ANT_DTULT<br>—  |
| Vacunación (Meningococo conjugado C)               | VARCHAR2(1)     | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar si el paciente tiene historial de vacuna Meningococo conjugado C   | Si categoría = 2 o 9 saltar hacia Vacunación (BCG)                            | ANT_CONJU<br>_C |
| Numero de dosis (Meningococo conjugado C)          | NUMBER<br>(2)   |                            | No. de dosis de vacuna Meningococo conjugado C                              |   | ANT_DOSE_<br>C  |
| Fecha de la última dosis (Meningococo conjugado C) | DATE            |                            | Fecha de la última dosis (Meningococo conjugado C)                          | No debe ser mayor que la fecha corriente;                                     | ANT_DTUL_<br>C  |
| Vacunación (BCG)                                   | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar si el paciente tiene historial de vacuna (BCG)                     | Si categoría = 2 o 9 saltar hacia Vacunación (Tríplice Viral)                 | ANT_BCG         |
| Numero de dosis (BCG)                              | NUMBER(2)       |                            | No. de dosis de vacuna (BCG)  |   | ANT_DOSE_<br>4  |
| Fecha de la última dosis (BCG)                     | DATE            |                            | Fecha de la última dosis (BCG)  | No debe ser mayor que la fecha corriente;                                     | ANT_DTUL_<br>4  |
| Vacunación (Tríplice Viral)                        | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar si el paciente tiene historial de vacuna (Tríplice Viral)          | Si categoría = 2 o 9 saltar hacia Vacunación Haemophilus (Tetravalente o Hib) | ANT_TRIPLI      |
| Numero de dosis (Tríplice Viral)                   | NUMBER<br>(2)   |                            | No. de dosis de vacuna (Tríplice Viral)                                     |   | ANT_DOSE_<br>5  |
| Fecha de la última dosis (Tríplice Viral)          | DATE            |                            | Fecha de la última dosis (Tríplice Viral)                                   | No debe ser mayor que la fecha corriente;                                     | ANT_DTUL_<br>5  |
| Vacunación Haemophilus (Tetravalente o Hib)        | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar si el paciente tiene historial de vacuna Haemophilus (Tetravalente | Si categoría = 2 o 9 saltar hacia Vacunación (Neumococo)                      | ANT_HEMO<br>FI  |

|   |                 |  |   |  |                |
|---|-----------------|--|---|--|----------------|
|   |                 |  | o Hib)  |  |                |
| Numero de dosis<br>Haemophilus<br>(Tetravalente<br>o Hib)             | NUMBER<br>(2)   |  | No. de dosis de<br>vacuna<br>Haemophilus<br>(Tetravalente<br>o Hib)               |  | ANT_DOSE_<br>6 |
| Fecha de la<br>última dosis<br>Haemophilus<br>(Tetravalente<br>o Hib) | DATE            |  | Fecha de la<br>última dosis<br>Haemophilus<br>(Tetravalente<br>o Hib)             | No debe ser<br>mayor que la<br>fecha<br>corriente;                       | ANT_DTUL_<br>6 |
| Vacunación<br>(Neumococo)   | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   | Informar si el<br>paciente tiene<br>historial de<br>vacuna<br>(Neumococo)         | Si categoría = 2 o<br>9 saltar<br>hacia Vacunación<br>(Otra)             | ANT_PNEU<br>MO |
| Numero de<br>dosis<br>(Neumococo)                                     | NUMBER<br>(2)   |  | No. de dosis de<br>vacuna<br>(Neumococo)  |  | ANT_DOSE_<br>7 |
| Fecha de la<br>última dosis<br>(Neumococo)                            | DATE            |  | Fecha de la<br>última dosis<br>(Neumococo)  | No debe ser<br>mayor que la<br>fecha<br>corriente;                       | ANT_DTUL_<br>7 |
| Vacunación<br>(Otra)<br>Si otra,<br>especificar                       | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   | Informar si el<br>paciente tiene<br>historial de<br>Otras vacunas;<br>especificar | Si categoría = 2 o<br>9 saltar<br>hacia<br>Enfermedades<br>Preexistentes | ANT_OUTR<br>A  |
| Numero de<br>dosis<br>(Otra)  | NUMBER<br>(2)   |  | No. de dosis de<br>vacuna<br>(Otra)   |  | ANT_OU_D<br>E  |
| Fecha de la<br>última dosis<br>(Otra)                                 | DATE            |  | Fecha de la<br>última dosis<br>(Otra)   | No debe ser<br>mayor que la<br>fecha<br>corriente;                       | ANT_DTUL_<br>8 |
| Enfermedades<br>Preexistentes   | VARCHAR2<br>(1) | 1. No<br>2. SIDA /<br>VIH+<br>3.Otras<br>Enfermedades<br>inmunodepres<br>res | Informar la<br>existencia de<br>Enfermedades<br>preexistentes                     |  | ANT_DOEN<br>CA |

|  |                  |   |  |   |                |
|--|------------------|---|--|---|----------------|
|  |                  | 4. IRA<br>5. Tuberculosis<br>6. Trauma<br>7. infección<br>Hospital<br>8. Otro<br>9. Ignorado  |  |   |                |
| Enfermedades<br>preexistentes<br>(Otros)<br>Especificar  | VARCHAR2<br>(30) |   | Especificar si<br>Otro tipo<br>de Enfermedad<br>preexistente   |   | ANT_OUTR<br>OS |
| Contacto con<br>caso<br>sospechoso o<br>confirmado<br>de meningitis<br>(hasta 15 días<br>antes del inicio<br>de los<br>síntomas)                             |                  | 1. Vivienda<br>2. Barrio<br>3. Trabajo<br>4. Guardería<br>colegio<br>5. Puesto de<br>Salud/Hospital<br>6. Otros<br>Estado/Munici<br>pio<br>7.Otro<br>8. Sin historial<br>de contacto<br>9. Ignorado | Informar local<br>en el que el<br>paciente tuvo<br>contacto con<br>caso semejante<br>en los<br>últimos15 días,<br>anteriores al<br>inicio dos<br>señales y<br>síntomas | Si categoría =1 a<br>6, saltar<br>hacia campo<br>Nombre del<br>Contacto;<br>Si categoría = 8 o<br>9, saltar<br>hacia Campo<br>Señales y<br>Síntomas | ANT_CONT<br>AT |
| Contacto con<br>caso<br>sospechoso o<br>confirmado<br>de Meningitis<br>(hasta 15 días<br>antes del inicio<br>de los<br>síntomas)<br>Si Otro<br>(especificar) | VARCHAR2<br>(30) |   | Especificar<br>Otro tipo de<br>contacto  |   | ANT_CONT<br>_O |
| Nombre del<br>contacto   | VARCHAR2<br>(70) |   | Nombre<br>completo del<br>contacto   |   | ANT_NOME<br>CO |
| (DDD)  | VARCHAR2<br>(2)  |   | Código DDD<br>del número de<br>teléfono del<br>contacto  |   | DDD            |
| Teléfono   | VARCHAR2<br>(9)  |   | Número de<br>teléfono del<br>contacto  |   | ANT_TELEC<br>O |
| Dirección del<br>contacto  | VARCHAR2<br>(60) |   | Dirección del<br>contacto  |   | ANT_ENDEC<br>O |
| Caso<br>secundario   | VARCHAR2<br>(1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado  | Informar si<br>esto paciente<br>es un caso<br>secundario (o  |   | ANT_SECUN<br>D |

|   |                 |                            |   |  |                |
|---|-----------------|----------------------------|---|--|----------------|
|   |                 |                            | paciente era contacto íntimo de un caso y presentó inicio de los síntomas después de 24 horas del apareamiento de los síntomas de este caso).<br>Pone el nº del formulario y el nombre del caso índice en el campo (Nombre del contacto) al lado del nombre |  |                |
| Síntomas y Señales (Cefalea)                            | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente  |  | CLI_CEFAL      |
| Síntomas y Señales (Vómitos)                            | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente  |  | CLI_VOMIT<br>O |
| Síntomas y Señales (Rigidez de nuca)                    | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente  |  | CLI_RIGIDE     |
| Síntomas y Señales (Abultamiento de fontanela)          | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente  |  | CLI_ABAUL<br>A |
| Síntomas y Señales (Petequias / Sufusiones Hemorrágico) | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente  |  | CLI_PETEQ<br>U |



|   |               |                            |   |   |              |
|---|---------------|----------------------------|---|---|--------------|
| Sígnales y Síntomas (Fiebre)            | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente          |   | CLI_FEBRE    |
| Sígnales y Síntomas (Convulsiones)      | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente          |   | CLI_CONVUL   |
| Sígnales y Síntomas (Kernig/Brudzinski) | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente          |   | CLI_KERNIG   |
| Sígnales y Síntomas (Coma)              | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se esta manifestación clínica ocurrió con el paciente          |   | CLI_COMA     |
| Sígnales y Síntomas (Otras)             | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar se Otras manifestaciones clínicas ocurrieron con el paciente   | Se categoría =2 o 9 saltar hacia campo Ocurrió Hospitalización                        | CLI_OUTRAS   |
| Sígnales y Síntomas (Otras) Especificar | VARCHAR2 (30) |                            | Especificación de otros Sígnales y/o Síntomas no listados en el informe |   | CLI_ESPECI   |
| Ocurrió Ingreso Hospitalario            | VARCHAR2 (1)  | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado | Informar si el paciente fue hospitalizado                               |   | ATE_HOSPITAL |
| Fecha del Ingreso Hospitalario          | DATE          |                            | Informar la fecha del ingreso, caso tenga ocurrido                      | La fecha de ingreso debe ser posterior o igual que la fecha de los primeros síntomas; | ATE_INTERNO  |

|                            |                 |  |  |   |            |
|----------------------------|-----------------|--|--|---|------------|
|                            |                 |  |  | No debe ser posterior a la fecha actual   |            |
| Código del Hospital        | NUMBER<br>(8,0) |  |  | Código del Hospital donde ocurrió el ingreso hospitalario   | ATE_HOSP_1 |
| Punción Lumbar             | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   | Informar si fue realizada punción lumbar en el paciente          | Si categoría =2 o 9, saltar hacia campo Clasificación del Caso  | LAB_PUNCAO |
| Fecha de la punción        | DATE            |  |  |   | LAB_DTPUNC |
| Aspecto del licor          | VARCHAR2<br>(1) | 1- Claro<br>2- Purulento<br>3- Hemorrágico<br>4- Túbido<br>5- Xantocrómico<br>6-Otro<br>9- Ignorado  | Informar o aspecto del licor recolectado en la punción           |   | LAB_ASPECT |
| Realizó cultivo del licor  | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   | Informar se fue realizada la prueba químico citológica del licor | Si categoría = 2 o 9, saltar hacia campo Clasificación del Caso   | LAB_LIQUOR |
| Encaminó muestra al Lacer  | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   |  |   | LAB_LACEN  |
| Clasificación del Caso     | VARCHAR2<br>(1) | 1-Confirmado<br>2-Descartado   | Informar si el diagnóstico final está confirmado o descartado    | Se categoría = 2, saltar hacia campo Fecha de Evolución   | CLASSI_FIN |
| Si Confirmado, Especifique | VARCHAR2<br>(1) | 1- Meningococemia<br>2-Meningitis meningocócica<br>3-Meningitis meningocócica con meningococemia<br>4-Meningitis tuberculosa<br>5-Meningitis por otras bacterias<br>6-Meningitis no especificada |  | El campo debe tener obligatoriamente 2 dígitos; Caso sea digitado un número de 1 a 9, autocompletar con cero a la izquierda (Ex: 01, 09); Si categoría diferente de 1, 2 y 3, deshabilitar el campo (Se <i>N. meningitidis</i> ); | CON_DIAGES |

|  |                 |   |   |  |                |
|--|-----------------|---|---|--|----------------|
|  |                 | 7-Meningitis<br>aséptica<br>8-Meningitis<br>por otra<br>etiología<br>9-Meningitis<br>por<br>haemophilus<br>10-Meningitis<br>neumocócica |   | Los campos<br>(Número de<br>Comunicantes),<br>(Realizada<br>Quimio Profilaxis)<br>y (Se sí,<br>Fecha) solo deben<br>ser habilitados<br>esto campo está<br>completado con<br>1,2,3 o 9            |                |
| Si Confirmado,<br>especifique (5<br>Meningitis<br>por otras<br>bacterias)  | NUMBER<br>(4)   | Conforme<br>Cuadro II   | Informar<br>diagnóstico<br>final<br>conforme<br>Cuadro II                                       | Obligatorio llenar<br>cuando categoría<br>igual 05;<br>El campo debe<br>tener 2 dígitos;<br>Si digitado un<br>número de 1 a 9,<br>auto completar<br>con o cero a la<br>izquierda (Ex: 01,<br>09) | CLA_ME_BA<br>C |
| Se<br>Confirmado,<br>especifique (7<br>Meningitis<br>aséptica)             | NUMBER<br>(4)   | Conforme<br>Cuadro III  | Informar<br>diagnóstico<br>final<br>conforme<br>Cuadro III                                      | Obligatorio llenar<br>cuando categoría<br>igual 07;<br>El campo debe<br>tener 2 dígitos;<br>Si digitado un<br>número de 1 a 9,<br>auto completar<br>con o cero a la<br>izquierda (Ex: 01,<br>09) | CLA_ME_AS<br>S |
| Se<br>Confirmado,<br>Especifique (8<br>Meningitis<br>de otra<br>etiología) | NUMBER<br>(4)   | Conforme<br>Cuadro<br>IV  | Informar<br>diagnóstico<br>final<br>conforme<br>Cuadro IV                                       | Obligatorio llenar<br>cuando categoría<br>igual 08;<br>El campo debe<br>tener 2 dígitos;<br>Si digitado un<br>número de 1 a 9,<br>auto completar<br>con o cero a la<br>izquierda (Ex: 01,<br>09) | CLA_ME_ET<br>I |
| Criterio de<br>Confirmación  | VARCHAR2<br>(2) | Conforme<br>Cuadro I  | Informar cual<br>fue el criterio<br>para a<br>confirmación<br>del caso,<br>conforme<br>Cuadro I | Crítica conforme<br>Cuadro I,<br>anexo   | CRITERIO       |
| Se N.<br><i>Meningiditis</i> ,<br>especificar<br>Serogrupo                 | NUMER<br>(4)    | Colocar<br>categoría<br>según Cuadro<br>VI  | Informar<br>resultado de la<br>prueba de<br>serogrupo,  |  | CLA_SOROG<br>R |

|   |                 |  |  |  |                |
|---|-----------------|--|--|--|----------------|
|   |                 |  | si <i>N. Meningiditis</i> ,<br>conforme<br>Cuadro VI   |  |                |
| Número de Comunicantes                                      | NUMBER<br>(2)   |  | Informar<br>número de<br>comunicantes<br>identificados |  | MED_NUCO<br>MU |
| Realizada<br>Quimio<br>profilaxis de<br>los<br>Comunicantes | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   |  |  | MED_QUIMI<br>O |
| Si sí, fecha  | DATE            |  |  | Fecha de quimio<br>profilaxis de los<br>comunicantes   | MED_DT_Q<br>UI |
| Enfermedad<br>Relacionada al<br>Trabajo                     | VARCHAR2<br>(1) | 1-Sí<br>2-No<br>3-Ignorado   |  |  | MED_DOEN<br>CA |
| Evolución do<br>Caso  | VARCHAR2<br>(1) | 1-Alta<br>2-Óbito<br>por<br>Meningitis<br>3-Óbito<br>por otra<br>Causa<br>9-Ignorado | Informar<br>evolución del<br>caso<br>notificado        | No permitir<br>categoría 2 si<br>Clasificación del<br>Caso es<br>diferente de 1  | EVOLUCAO       |
| Fecha de la<br>Evolución                                    | DATE            |  |  | Fecha de<br>evolución debe ser<br>posterior o igual<br>que Fecha de los<br>Primeros<br>Síntomas;<br>No debe ser<br>posterior a fecha<br>actual                                   | MED_DT_E<br>VO |
| Fecha de<br>Cierre  | DATE            |  | Fecha de cierre<br>del caso                            | Fecha en la que se<br>completa la<br>Clasificación<br>del Caso;<br>Debe ser posterior<br>o igual que<br>Fecha de<br>Investigación;<br>No debe ser<br>posterior a fecha<br>actual | CON_DTENC<br>E |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Glóbulos rojos               | NUMBER<br>(5)   |  |  |  | LAB_HEMA       |
| Prueba quimio<br>Citológico                                 | NUMBER<br>(5)   |  |  |  | LAB_NEUTR<br>O |

|   |               |  |  |  |                |
|---|---------------|--|--|--|----------------|
| Neutrófilo                                      |               |  |  |  |                |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Glucosa          | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_GLICO      |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Leucocitos       | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_LEUCO      |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Eosinófilos      | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_EOSI       |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Proteínas        | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_PROT       |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Monocitos        | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_MONO       |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Linfocitos       | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_LINFO      |
| Prueba quimio<br>citológico<br>Cloruro          | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_CLOR       |
| Prueba de<br>Laboratorio<br>Licor               | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_CTLIQ<br>U |
| Prueba de<br>Laboratorio<br>Lesión<br>petequial | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_CTLES<br>A |
| Prueba de<br>Laboratorio<br>Sangre/Suero        | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_CTSA<br>NG |
| Prueba de<br>Laboratorio<br>Espudo              | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_CTESC<br>A |
| Tinción de<br>Gram<br>Licor                     | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_BCLIQ<br>U |
| Tinción de<br>Gram<br>Lesión<br>petequial       | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_BCLES<br>A |
| Tinción de<br>Gram<br>Sangre/Suero              | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_BCSAN<br>G |
| Tinción de<br>Gram<br>Espudo                    | NUMBER<br>(5) |  |  |  | LAB_BCESC<br>A |

**Cuadro I.** Lista de etiologías con criterio de confirmación compatible.

| Código | Etiología                                   | Campo del criterio de Confirmación |
|--------|---|------------------------------------|
| 01     | Meningococemia                              | 1,2,3,4,5,7,8,9                    |
| 02     | Meningitis meningocócica                    | 1,2,3,5,7,8,9                      |
| 03     | Meningitis meningocócica con meningococemia | 1,2,3,4,5,7,8,9                    |
| 04     | Meningitis tuberculosa                      | 1,4,5,6,7,8,9                      |
| 05     | Meningitis por otras bacterias              | Ver Cuadro II                      |
| 06     | Meningitis no especificada                  | 4,6                                |
| 07     | Meningitis aséptica                         | Ver Cuadro III                     |
| 08     | Meningitis por otra etiología               | 1,3,5,8,9                          |
| 09     | Meningitis por haemophilus                  | 1,2,3,7,8,9                        |
| 10     | Meningitis neumocócica                      | 1,3,8,9                            |

**Cuadro II.** Tabla de Meningitis por otras bacterias.

| Categoría 5 | Meningitis por otras bacterias           |          |
|-------------|--|----------|
| Código      | Bacterias                                | Criterio |
| 09          | Shigella sp                              | 1,9      |
| 10          | Staphylococcus (aureos, sp, epidermidis) | 1,9      |
| 11          | Salmonella sp                            | 1,9      |
| 12          | Escherichia coli                         | 1,9      |
| 13          | Klebsiella (sp, pneumoniae)              | 1,9      |
| 14          | Streptococcus (sp, pyogenes, agalactiae) | 1,3,9    |
| 15          | Enterococcus                             | 1,9      |
| 16          | Pseudomonas (aeruginosa, sp)             | 1,9      |
| 18          | Serratia (marcescens, sp)                | 1,9      |
| 19          | Alcaligenes (sp, faecalis)               | 1,9      |
| 20          | Proteus (sp, vulgaris, mirabilis)        | 1,9      |
| 21          | Listeria monocytogenes                   | 1,9      |
| 22          | Enterobacter (sp, cloacae)               | 1,9      |
| 23          | Acinetobacter (sp, baumannii)            | 1,9      |
| 26          | Neisseria sp                             | 1,9      |
| 28          | Otras bacterias                          | 1,9      |
| 45          | Treponema Pallidum                       | 1,9      |
| 46          | Rickettsiae                              | 1,9      |
| 49          | Leptospira                               | 1,9      |
| 81          | Bacteria no especificada                 | 4,5,6    |

**Cuadro III.** Tabla de agentes asépticos.

| Categoría 7 | Meningitis aséptica       |           |
|-------------|---------------------------|-----------|
| Código      | Agente aséptico           | Criterio  |
| 37          | Paperas                   | 1,4,7,8,9 |
| 38          | Sarampión                 | 1,7,8,9   |
| 39          | Herpes simple             | 1,4,7,8,9 |
| 40          | Varicela / Herpes Zoster  | 1,4,7,8,9 |
| 41          | Rubéola                   | 1,7,8,9   |
| 55          | Influenza                 | 1,7,8,9   |
| 70          | Adenovirus                | 1,7,8,9   |
| 56          | Ecovirus                  | 1,7,8,9   |
| 63          | Coxsackie                 | 1,7,8,9   |
| 59          | Otros Enterovirus         | 1,7,8,9   |
| 71          | Virus del Nilo Occidental | 1,7,8,9   |
| 72          | Dengue                    | 1,7,8,9   |
| 73          | Otros arbovirus           | 1,7,8,9   |
| 74          | Otros virus               | 1,7,8,9   |
| 75          | No identificado           | 4,6       |

**Cuadro IV.** Tabla de Otra etiologías.

| Categoría 8 | Meningitis por otras etiologías |
|-------------|---------------------------------|
| Nº          | Etiologías                      |
| 42          | Otros hongos                    |
| 43          | Cryptococcus / Tórula           |
| 44          | <i>Candida albicans</i> , sp    |
| 47          | Tripanosoma cruzi               |
| 48          | Toxoplasma (Gondii, sp)         |
| 50          | Cisticerco                      |
| 52          | Otros parasitas                 |
| 76          | Plasmodio sp                    |
| 77          | Taenia Solium                   |
| 64          | Aspergillus                     |

**Cuadro V.** Tabla de Criterios de Confirmación.

| Nº | Criterio de Confirmación    |
|----|-----------------------------|
| 01 | Cultivo                     |
| 02 | CIE                         |
| 03 | Ag. Látex                   |
| 04 | Clínico                     |
| 05 | Tinción de Gram             |
| 06 | Químico citológico          |
| 07 | Vínculo Epidemiológico      |
| 08 | PCR                         |
| 09 | Otra técnica de laboratorio |

**Cuadro VI.** Tabla de Serogrupos de *N. Meningitidis*.

| Nº | Serogrupos |
|----|------------|
| 01 | A          |
| 02 | B          |
| 03 | C          |
| 04 | D          |
| 05 | X          |
| 06 | Y          |
| 07 | Z          |
| 08 | W 135      |
| 09 | 29 E       |



# Bibliografía

- Abdar, M., Zomorodi-Moghadam, M., Das, R., & Ting, I. H. (2017). Performance analysis of classification algorithms on early detection of liver disease. *Expert Systems with Applications*, 67, 239-251.
- Acuna, E., & Rodriguez, C. (2004). The treatment of missing values and its effects in the classifier accuracy. In: Banks, D., House, L., McMorris, F. R., Arabie, P., and Gaul, W. (Eds.) *Classification, Clustering and Data Mining Applications. Proceedings of the Meeting of the International Federation of Classifications Societies (IFCS)*, Illinois Institute of Technology, pp. 639-648. Chicago, Berlin: Springer, DOI:10.1007/978-3-642-17103-1\_60.
- Adadi, A., & Berrada, M. (2018). Peeking Inside the Black-Box: A Survey on Explainable Artificial Intelligence (XAI). *IEEEAccess*, DOI: 10.1109/ACCESS.2018.2870052.
- Adamatti, D. F. (2011). Simulação baseada em multiagentes como ferramenta em estudos interdisciplinares. *CINTED-UFRGS Novas Tecnologias na Educação*, 9.
- AEM - Asociación Española contra la Meningitis. (2019). Derrotar a la Meningitis en 2030. Disponible en: <https://www.contralamenigitis.org/2019/07/19/derrotar-a-la-meningitis-en-2030/#>, Acceso en: 20/10/2019.
- Almagooshi, S. (2015). Simulation modelling in healthcare: Challenges and trends. *Procedia Manufacturing*, 3, 301-307.
- Aloraini, A. (2012). Different machine learning algorithms for breast cancer diagnosis. *International Journal of Artificial Intelligence & Applications (IJAIA)*, 3(6).
- Banumathi, S., & Aloysius, A. (2017). Predictive Analytics Concepts In Big Data - A Survey. *International Journal of Advanced Research in Computer Science*. 8 (8), Sept-Oct 2017, 27-30, ISSN No. 0976-5697, DOI: <http://dx.doi.org/10.26483/ijarcs.v8i8.4628>.
- Banumathi, S., & Aloysius, A. (2017). *International Journal of Advanced Research in Computer Science*, 8 (8), 27-30.
- Barro, S., Presedo, J., Castro, D., Delgado, M. F., Fraga, S., Lama, M., & Vila, J. (1999). Intelligent telemonitoring of critical-care patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 18(4):80-88.
- Bergenti, F., & Poggi, A. (2009). Multi-agent systems for e-health: Recent projects and initiatives. In *Proc. 10th International Workshop on Objects and Agents*, Rimini.
- Berner, E. S. et al. (2007). *Clinical Decision Support Systems - Theory and Practice*. Editor: Eta S. Berner, ISBN 978-0-387-38319-4, DOI: 10.5772/25399.
- Bonabeau, E. (2002). Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(suppl 3), 7280-7287.

- Brasil, Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. (2005). Meningites Bacterianas. Boletim Epidemiológico Paulista, Ano 2, Número 17.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. (2009). Guide to Epidemiological Surveillance. 7. ed., 12:21-47. ISBN 978-85-334-1632-1.
- Brasil, Poder Executivo, Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. (2006). Portaria no.5 de 21 de fevereiro de 2006. Diário Oficial da União de 22 de fevereiro de 2006. Disponible en: [http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs\\_leis/ag/ag6.pdf](http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ag/ag6.pdf). Acceso: 28/11/2019.
- Breiman, L. (2001) Random Forests. Machine Learning;45(1):5–32, DOI:10.1023/A:1010933404324.
- Caballero-Ruiz, E. García-Sáez, G., Rigla, M., Villaplana, M., Pons, B. & Hernando, M.E. (2017). A web clinical decision support system for gestational diabetes: Automatic diet prescription and detection of insulin needs. Int. Journal of Medical Informatics, 102 35-49.
- Castillo, G. M., & Campana, M. E. M. (2010). Integración de minería de datos y sistemas multiagentes: un campo de investigación y desarrollo. Ciencias de la Información, 41:53-56.
- Chao, C. M., Yu, Y. W., Cheng, B. W., & Kuo, Y. L. (2014). Construction the model on the breast cancer survival analysis use support vector machine, logistic regression and decision tree. Journal of medical systems, 38(10):106-112, DOI:10.1007/s10916-014-0106-1.
- Chaudhuri A., et al., (2008). EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. European Journal of Neurology 15(7):649-59. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.
- Chennaoui, A., & Paquet, M. (2014). Multi-agent decision-making support model for the management of pre-hospital emergency services. International Journal of Machine Learning and Computing, 4(2), 198.
- Christopher, J.J., , H.K. & Kannan, A. (2015). A clinical decision support systems for diagnosis of allergic rhinitis bases on intradermal skin test. Comput.in Biology and Medicine, 65, 76-84.
- Cutler, A., Cutler, D.R., & Stevens, J. R. (2010). Random Forests. Machine Learning 45(1):157-176, DOI:10.1007/978-1-4419-9326-7\_5.
- D'Angello, G., Pilla, R., Tascini, C., & Rampone, S. (2019). A proposal for distinguishing between bacterial and viral meningitis using genetic programming and decision trees. Soft Computing, a fusion of foundations, methodologies and applications, DOI 10.1007/s00500-018-03729-yed. Springer.
- Dinevski, D., Bele, U., Sarenac, T., Rajkovic, U., & and Sustersic, O. (2011). Clinical Decision Support Systems. In book: Telemedicine Techniques and Applications, DOI: 10.5772/25399.

- Donalizio, M. R. et al. (2004). Os critérios de diagnóstico da doença meningocócica na Região Metropolitana de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 20(6):1531-1537.
- Duan, W., Qiu, X., Cao, Z., Zheng, X., & Cui, K. (2013). Heterogeneous and stochastic agent-based models for analyzing infectious diseases' super spreaders. *IEEE Intelligent Systems*, 28(4), 18-25.
- El Kadri, M.R., dos Santos, B.S., Lima, R.R.S., Schweickardt, J.C., & Martins, F.M. . (2019). Unidad Básica de Salud Fluvial: un nuevo modelo de la Atención Básica para la Amazonía, Brasil. *Interface (Botucatu)*, vol.23, *Print version* ISSN 1414-3283 *On-line version* ISSN 1807-5762.
- Emina, A., & Subasi, A. (2016) Medical Decision Support System for Diagnosis of Heart Arrhythmia using DWT and Random Forest Classifier. *Journal of Medical Systems* 40:108. doi: 10.1007/s10916-016-0467-8.
- Exarchos, T.P., Rigas, G., Bibas, A., Kikidis, D., Nikitas, C., Wuyts, F.L., Ihtijarevic, B., Maes, L., Cenciarini, M., Maurer, C., Macdonald, N., Bamiou, D.E., Luxon, L., Prasinou, M., Spanoudakis, G., Koutsouris, D.D. & Fotiadis, D.I. (2016). Mining balance disorders' data for the development of diagnostic decision support systems. *Computers in Biology and Medicine*, 77, 240-248.
- Farion, K., Michalowski, W., Wilk, S., O'Sullivan, D., & Matwin, S. (2010). A tree-based decision model to support prediction of the severity of asthma exacerbations in children. *Journal of medical systems*, 34(4), 551-562.
- Fawcett, T. (2004). ROC graphs: Notes and practical considerations for researchers. *Machine learning*, 31-3(1), 18.
- Freund, Y., & Mason, L. (1999). The Alternating Decision Tree Algorithm. *Proceedings of the 16th International Conference on Machine Learning*, 124-133, ISBN.1-55860-612-2.
- Freund, Y., & Schapire, R. E. (1997). A Decision-Theoretic Generalization of on-Line Learning and an Application to Boosting. *Journal of Computer and System Sciences*, Volume 55, Issue 1, 119-139.
- Furmankiewicz, M., Sołtysik-Piorunkiewicz, A., & Ziuziański, P. (2014). Artificial intelligence systems for knowledge management in e-health: the study of intelligent software agents. *Latest Trends on Systems - Volume II*, ISBN:978-1-61804-244-6.
- Galpasoro, I. L. U., & Fernández, S. P. Curvas ROC. *Cad Aten Primaria* 1998; 5 (4): 229-235. Actualización 25/09/2001.
- Glimaker, M., Johansson, B., Bell, M., Ericsson, M., Blackberg, J., Brink, M., & Lindquist L, Sjölin J. (2013). "Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis –rationale for revised guidelines", *Scand J Infect Dis*, 45(9), pp. 657–63.
- Gnutzmann, L. V., Plewka, J., Suldotski, M. T., Felisberto, M., & Nesi, V. (2016). Analysis of reference values of cerebrospinal fluid. *Brazilian Journal of Clinical Analyses*. ISSN (online): 2448-3877, ISSN (printed): 0370-369x.
- González-Vélez, H., Mier, M., Julià-Sapé, M., Arvanitis, T. N., García-Gómez, J. M., Robles, M., ... & Arús, C. (2009). HealthAgents: distributed multi-agent brain tumor diagnosis and prognosis. *Applied Intelligence*, 30(3), 191-202.

- Gowin, E., Januszkiewicz-Lewandowska, D., Slowinski, R., Blaszczyński, J., Michalak, M., & Wysocki, J. (2017). With a little help from a computer: discriminating between bacterial and viral meningitis based on dominance-based rough set approach analysis. *Medicine*, 96:32.
- Greenes, R.A. (2011). *Clinical Decision Support: the road ahead*. Academic Press, United States.
- Han, J., Rodríguez, J. C., & Beheshti, M. (2008). Discovering decision tree based diabetes prediction model. In *International Conference on Advanced Software Engineering and Its Applications*, 99-109. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Hall, M.A. Correlation-based feature selection for machine learning. 1999
- Hardin, J. M., & Chieng, D. C. (2007). Data mining and clinical decision support systems. In *Clinical Decision Support Systems*, 44-63, Springer New York.
- Holmes, G., & Nevill-Manning, C. G. (1995). "Feature selection via the discovery of simple classification rules".
- Huang, M. L., & Chen, H. Y. (2010). Glaucoma Classification Model Based on GDx VCC Measured Parameters by Decision Tree. *Journal of medical systems*, 34(6), 1141-1147.
- Isern, D., Moreno, A., Pedone, G., Sanchez, D., & Varga, L. Z. (2008). Home Care Personalisation with Individual Intervention Plans. D. Riano (Ed.): *K4HelP 2008*, LNAI 5626, 134–151, Springer-Verlag, DOI: 10.1007/978-3-642-03262-2\_11.
- Kalton, A., Falconer, E., Docherty, J., Alevras, D., Brann, D., & Johnson, K. (2016). Multi-agent-based simulation of a complex ecosystem of mental health care. *Journal of medical systems*, 40(2), 39.
- Karcher, D. & McPherson, R. (2011). Cerebrospinal, synovial, serous body fluids and alternatives specimens. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 22th edition. R.A. McPherson, M.R. Pincus eds. Elsevier Saunders, Philadelphia (PA), 480-506.
- Kira, K., & Rendell, L. A. (1992). "A practical approach to feature selection", in *Proc. Int. Workshop Mach. Learn.*, pp. 249–256.
- Klügl, F., Bazzan, A. L. C. (2012). *Agent-Based Modeling and Simulation*. Association for the Advancement of Artificial Intelligence, ISSN 0738-4602.
- Kong, G., Xu, D. & Yang, J. (2008). Clinical Decision Support Systems: a review on knowledge representations and inference under uncertainties. *Int. J. Comp. Intelligent Systems* 1(2), 159-167.
- Koster-Rasmussen, R., Korshin, A., Meyer, C. N. (2008). "Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis", *J Infect*, 57(6), pp. 449–54.
- Kotsiantis, S. B. (2007). *Supervised Machine Learning: A Review of Classification Techniques*, *Informatica*, 31:249-268.
- Laskowski, M. (2010). *An Agent Based Decision Support Framework for Healthcare Policy, Augmented with Stateful Genetic Programming*. PhD thesis, University of Manitoba.

- Lélis, V.M. (2013). Study on the application of multi-agent technology to public healthcare management. Tesis de Master, Universidad de Málaga, ES.
- Liang, H. et al (2019). Evaluation and accurate diagnosis of pediatric diseases using Artificial Intelligence. *Nature Medicine*, 25, 433-438
- Lima, T. F. M., Faria, S. D., Filho, B. S. S., & Carneiro, T. G. S. (2009). Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Natal, Brasil, 25-30 abril 2009, INPE, p. 5279-5286.
- Lorena, A. C., & Carvalho, A. C. P. L. F. (2007). Uma Introdução às Support Vector Machines. *RITA*, Volume XIV, Número 2.
- Luke, S., C. Cioffi-Revilla, L. Panait, K. Sullivan, and G. Balan. (2005). MASON: A multiagent simulation environment. *Simulation*, 81:517–27.
- Macal, C. M. (2016). Everything you need to know about agent-based modelling and simulation. *Journal of Simulation*, 10(2), 144-156.
- Macal, C. M., & North, M. J. (2005). Tutorial On Agent-Based Modeling And Simulation. *Proceedings of the 2005 Winter Simulation Conference* M. E. Kuhl, N. M. Steiger, F. B. Armstrong, and J. A. Joines, eds.
- Macal, C. M., & North, M. J. (2006). Tutorial on agent-based modeling and simulation part 2: How to model with agents. *Proceedings of the 2006 Winter Simulation Conference*, 1.
- Mago, V.K., Mehta, R., Woolrych, R., & Papageorgiou, E. (2012). Supporting meningitis diagnosis amongst infants and children through the use of fuzzy cognitive maps. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 12:98.
- Matumoto, S., Mishima, S. M., Pinto, I. C. (2001). Saúde coletiva: um desafio para a enfermagem. *Cad. Saúde Pública*, 17(1):233-241.
- Mejía, G. Á., & Ramelli, M. Á. (2006). Interpretación clínica del laboratorio. Ed. Médica Panamericana.
- Mitchell, T. (1997). *Machine Learning*. McGraw Hill.
- Monard, M. C., & Baranauskas, J. A. (2003). *Conceitos Sobre Aprendizado de Máquina. Sistemas Inteligentes Fundamentos e Aplicações*, Manole Ltda, ISBN: 85-204-168.
- MRF - Meningitis Research Foundation. (2019). Disponible en: <https://www.meningitis.org/our-strategy>, acceso en: 18/10/2019.
- Murphy, K. P. (2012). *Machine learning: a probabilistic perspective*. Massachusetts Institute of Technology, ISBN 978-0-262-01802-9.
- Nwana, H. S. (1996). Software agents: An overview. *Knowledge Engineering Review*, 11:205-244.
- Ocampo, E., Maceiras, M., Herrera, S., Maurente, C., Rodríguez, D., & Sicilia, M.A. (2011). Comparing Bayesian inference case-based reasoning as support techniques in the diagnosis of Acute Bacterial Meningitis. *Expert Systems with Applications*, 38, 103434-10354.
- Paranjape, R., & Gill, S. (2010). Agent-based simulation of healthcare for type II diabetes. *Second International Conference on Advances in System Simulation (SIMUL)*, 22-27, IEEE.

- Park, K., Ali, A., Kim, D., An, Y., Kim, M., & Shin, H. (2013). Robust predictive model for evaluating breast cancer survivability. *Engineering Applications of Artificial Intelligence* 26:2194-2205. doi:10.1016/j.engappai.2013.06.013.
- Quinlan, J. R. (1986). Induction of Decision Trees. *Machine Learning*, 1:81-106.
- Quinlan, J. R. (1996). Improved use of continuous attributes in C4.5. *Journal of Artificial Intelligence Research*, 4:77-90.
- Railsback, S. F., Lytinen, S. L., & Jackson, S. K. Agent-based Simulation Platforms: Review and Development Recommendations. *SIMULATION*, Volume 82, Number 9.
- Rebonatto, M. T. (1999). Um estudo sobre simulação paralela. Tesis de Maestría en Informática, Instituto de Informática UFRGS, Porto Alegre.
- Revett, K, Gorunescu, F., Goronesu, M., & Ene, M. (2006). A Machine Learning Approach to differentiating Bacterial from Viral Meningitis. *IEEE Int. Symp. on Modern Computing*.
- Riss P.A., Koelbl H., Reinthaller A., & Deutinger, J. (1988). Development and application of simple expert systems in obstetrics and gynecology. In *J Perinat Med* 16: 283–28, DOI:10.1515/jpme.1988.16.4.283.
- Schapire, R. E. (2003). The Boosting Approach to Machine Learning - An Overview. *Nonlinear Estimation and Classification*, Springer.
- Schapire, R.E. & Singer, Y. (1999). *Machine Learning* 37: 297, DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1007614523901>.
- Seixas, F.L., Zadrozny, B., Laks, J., Conci, A., & Saade, D. (2014). A Bayesian Network decision model for supporting the diagnosis of dementia, Alzheimer's disease and mild cognition impairment. *Computers in Biology and Medicine*, 51, 140-158.
- Sheikhtaheri, A., Sadoughi, F., & Dehaghi, Z.H. (2014). Developing and using expert systems and neural networks in medicine: a review on benefits and challenges. *J. Medical Systems* 38(9):1-6.
- Shirabad, J. S., Wilk, S., Michalowski, W., & Farion, K. (2012). Implementing an integrative multi-agent clinical decision support system with open source software. *Journal of medical systems*, 36(1):123-137.
- Shortliffe E.H., Davis R., Axline S.G., Buchanan B.G., Green C. C. & Cohen S.N. (1975). Computer-based consultations in clinical therapeutics: explanation and rule acquisition capabilities of the MYCIN system. *Comput. Biomed. Res.*, 8:303–320.
- Silverman, B. G., Hanrahan, N., Bharathy, G., Gordon, K., & Johnson, D. (2015). A systems approach to healthcare: agent-based modeling, community mental health, and population well-being. *Artificial intelligence in medicine*, 63(2), 61-71.
- Sim, I., & Berlin, A. (2003). A framework for classifying decision support systems. *AMIA Annu Symp Proc*:599-603.
- Sokolova, M. V., & Fernández-Caballero, A. (2009). Modeling and implementing an agent-based environmental health impact decision support system. *Expert Systems with Applications*, 36(2), 2603-2614.

- Sokolova, M. V., & Fernández-Caballero, A. (2012). Evaluation of environmental impact upon human health with DeciMaS framework. *Expert Systems with Applications*, 39(3), 3469-3483.
- Strack, J. (1984). GPSS: modelagem e simulacao de sistemas. LTC, Rio de Janeiro.
- Suthaharan, S. (2016). Machine Learning Models and Algorithms for Big Data Classification. *Integrated Series in Information Systems*, Vol 36, Springer, 2016, DOI 10.1007/978-1-4899-7641-3.
- Svetnik, V., Liaw, A., Tong, C., Culberson, J. C., Sheridan, R. P., & Feuston, B. P. (2003). Random Forest: A Classification and Regression Tool for Compound Classification and QSAR Modeling. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 43(6), 1947-1958, DOI: 10.1021/ci034160g.
- Taboada, M., Cabrera, E., Epelde, F., Iglesias, M. L., & Luque, E. (2013). Using an agent-based simulation for predicting the effects of patients' derivation policies in emergency departments. *Procedia Computer Science*, 18, 641-650.
- Taboada, M., Cabrera, E., Iglesias, M.L., Epelde, F., & Luque, E. (2011). An Agent-based decision support system for hospital emergency departments. *Procedia Computer Science*, 4, 1870-1879.
- Takada, M., Sugimoto, M., Naito, Y., Moon, H.G., Han, W., Noh, D.Y., Kondo, M., Kuroi, K., Sasano, H., Inamoto, T., Tomita, M., & Toi, M. (2012). Prediction of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer patients using a decision tree-based model. *BMC Medical Informatics and Decision Making*.
- Tian, Y., Zhou, T. S., Yao, Q., Zhang, M., & Li, J. S. (2014). Use of an agent-based simulation model to evaluate a mobile-based system for supporting emergency evacuation decision making. *Journal of Medical Systems*, 38(12), 149.
- Ting, H., Mai, Y. T., Hsu, H. C., Wu, H. C., & Tseng, M. H. (2014). Decision tree based diagnostic system for moderate to severe obstructive sleep apnea. *Journal of medical systems*, 38(9), 1-10.
- Torgo, L. (1999). Inductive Learning of Tree-Based Regression Models. Tesis Doctoral, Faculdade de Ciências da Universidade do Porto.
- Tunkel, A. R. et al. (2004). Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 39(9):1267-1284. doi: 10.1086/425368.
- Vapnik, V. N. (1998). *Statistical Learning Theory*. John Wiley and Sons.
- Wang, Z., & Paranjape, R. (2013). The self-aware diabetic patient software agent model. *Computers in biology and medicine*, 43(11), 1900-1909.
- Wasik, S., Jackowiak, P., Figlerowicz, M., & Blazewicz, J. (2014). Multi-agent model of hepatitis C virus infection. *Artificial intelligence in medicine*, 60(2), 123-131.
- Weitzel, L., Assis, T., & Soares, J. (2005). A Medical training simulation system to assist novice physicians in diagnostics problem solving. *Proceedings of the 6th WSEAS Int. Conference on Neural Networks*, Lisbon Portugal, 239-243.
- WHO - World Health Organization. (2015) Meningococcal meningitis. Factsheet N141.



- WHO - World Health Organization. (2017). Defeating bacterial meningitis by 2030. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/meningitis-2030.pdf>. Acceso en 18/10/2019.
- WHO - World Health Organization. (2018). Meningococcal meningitis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>, acceso en: 18/10/2019.
- Wiering, M., & van Otterlo, M. (2011). Reinforcement Learning and Markov Decision Processes. *Reinforcement Learning*, 12:13-42, Spring, DOI:10.1007/978-3-642-27645-3\_1.
- Wimmer, H., Yoon, V. Y., & Sugumaran, V. (2016). A multi-agent system to support evidence based medicine and clinical decision making via data sharing and data privacy. *Decision Support Systems*, 88, 51-66.
- Wirth, R., & Hipp, J. (2000, April). CRISP-DM: Towards a standard process model for data mining. In *Proceedings of the 4th international conference on the practical applications of knowledge discovery and data mining* (pp. 29-39).
- Witten, I. H. & Frank, E. (2005). *Data mining: Practical machine learning tools and techniques*. Morgan Kaufmann Publishers. ISBN: 0-12-088407-0.
- Witten, I. H., Frank, E., & Hall, M.A. (2011). *Data mining: practical machine learning tools and techniques*. The Morgan Kaufmann series in data management systems, 3rd ed, ISBN 978-0-12-374856-0.
- Wooldridge, M. (2002). *Intelligent Agents: The Key Concepts*. *Proceedings of the 9th ECCAI-ACAI/EASSS 2001, AEMAS 2001, HoloMAS 2001 on Multi-Agent-Systems and Applications I I-Selected Papers*, 3-43, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg , ISBN:3-540-43377-5.
- Wright, A. , Sittig, D. F., Ash, J. S., Feblowitz, J., Meltzer, S., McMullen, C., Guappone, K., J., Carpenter, J., Richardson, J., Simonaitis, L., Evans, R. S., Nichol, W. P., & Middleton, B. (2011). Development and evaluation of a comprehensive clinical decision support taxonomy: comparison of front-end tool sin commercial and internally developed electronic health record systems. *J. Am. Med. Inf. Assoc.* 18(3), 232-242.
- Yang, Y., & Webb, G. I. (2009). Discretization for naive-Bayes learning: managing discretization bias and variance. *Machine Learning*, Issue 1, 74: 39-74, DOI 10.1007/s10994-008-5083-5.
- Yeh, D. Y., Cheng, C. H., & Chen, Y. W. (2011). A predictive model for cerebrovascular disease using data mining. *Expert Systems with Applications*, 38(7), 8970-8977.
- Yilmaz, Ö., Erdur, R. C., & Türksever, M. (2013). SAMS-a systems architecture for developing intelligent health information systems. *Journal of medical systems*, 37(6), 9989.
- Zaccari, K. & Cordeiro, E. (2019). Machine leraning for Aiding Meningitis diagnosis in Pediatric Patients. *International Journal of Medical and Haelth Sciences*, 13 (9): 411-419.



